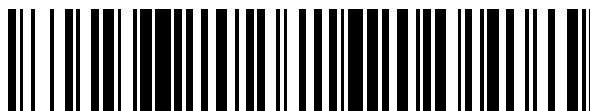


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 022**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61K 47/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2013** **PCT/PH2013/000007**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014** **WO14133401**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013** **E 13876681 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017** **EP 2961389**

54 Título: **Comprimido de matriz de cera de citrato de potasio de liberación extendida de alta dosis**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2017

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. y
DEE, KENNIE U.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 640 022 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

Comprimido de matriz de cera de citrato de potasio de liberación extendida de alta dosis

Antecedentes de la invención

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 la irritación y las 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 de 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 de comprimido de citrato de potasio, manteniendo un tamaño del comprimido aceptable para la deglución, es usar una matriz de cera hidrófoba, tal como de cera de carnauba, en la que la cantidad total de ingredientes inactivos es inferior al 25% p/p.

15 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, el documento de EE.UU. N°. 4.904.478 muestra 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 los otros ingredientes inactivos antes de la compresión.

20 En el caso del citrato de potasio, debido a que la dosificación del fármaco es alta, los ingredientes inactivos, incluyendo el agente o los agentes de liberación prolongada, deben mantenerse por debajo del 25% p/p para mantener un tamaño del comprimido aceptable para tragar. Si se usa cera de carnauba a menos de 25% p/p, la técnica anterior muestra que el fármaco y la cera de carnauba deben calentarse hasta que la cera de carnauba se licue, como se describe en el Ejemplo 1 del documento de EE.UU. N°. 2008/0131504 A1 (Mission Pharmacal, San Antonio, TX, EE.UU.) para dar un perfil aceptable de liberación prolongada y friabilidad. La friabilidad es una medida de la durabilidad del comprimido desde el momento en que se comprime, hasta el envasado y al tiempo de uso.

25 El proceso del documento de EE.UU. 2008/0131504A1 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 de 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.

30 Un procedimiento más sencillo para preparar el comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada se describe en el documento PCT/PH2012/000013, que sorprendentemente descubrió que los comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada que contenían cera de carnauba podían producirse 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, después de lo cual se añade un lubricante y la mezcla final se comprime en comprimidos. El comprimido producido según el documento PCT/PH2012/000013 tiene el mismo perfil de disolución que el comprimido producido por la fusión total de la cera. En lo sucesivo en este documento se utilizará la granulación en estado fundido y la granulación por calor para referirse a los procesos descritos en el documento de EE.UU. N°. 2008/0131504A1 y PCT/PH2012/000013, respectivamente.

35 Mission Pharmacal, el innovador de la tableta de citrato de potasio de liberación prolongada, vende el comprimido bajo la marca Urocit-K, en tres dosis: comprimidos de 5 meq, 10 meq y 15 meq. La dosis diaria de Urocit-K es 30-60 meq, lo que requiere 6-12 comprimidos de los comprimidos de 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.

40 Debido a la gran dosis diaria de citrato de potasio, la concentración preferida es el comprimido de 15 meq de dosis alta. Sin embargo, el comprimido de Urocit-K de 15 meq, el único comprimido de dosis alta comercialmente disponible, tiene dificultades para cumplir con el requisito de disolución USP. Por lo tanto, existe la necesidad de un comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada de alta dosis robusto que pase consistentemente el requisito de disolución USP y con friabilidad aceptable.

Sumario de la invención

55 Los inventores han descubierto sorprendentemente que se pueden producir comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada de dosis alta reemplazando una porción del citrato de potasio granulado en estado fundido o por calor con citrato de potasio no granulado. Contrariamente a lo que se esperaba, la sustitución de una porción del

citrato de potasio granulado en estado fundido o por calor por citrato de potasio no granulado no conduce a comprimidos con menor friabilidad. El comprimido de esta presente invención tiene buena friabilidad y pasa consistentemente la disolución USP. Además, debido a que la granulación por fusión o calor es la etapa más difícil del proceso de producción, la sustitución de una porción del citrato de potasio granulado en estado fundido o por calor por citrato de potasio no granulado aumenta la capacidad de producción y reduce el coste de producción.

Descripción detallada de la invención

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:

Tabla 1 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Todas las unidades	Promedio
30 min	30-60%	35-55%
1 hora	45-75%	50-70%
3 horas	≥ 75%	≥ 80%

La friabilidad se midió en un Erweka TAR20. Brevemente, se colocaron diez comprimidos dentro de un tambor deflector de 287 mm ID. 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 friabilidad. La friabilidad deseada para comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada de dosis alta no es superior al 3%.

Ejemplo comparativo 1

Se compraron tres lotes comerciales diferentes de comprimidos de 10 meq Urocit-K y se sometieron a disolución de USP 35. Los resultados son los siguientes:

Tabla 2: Lote 1 (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 %

Tabla 3: Lote 2 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	41,2-44,5 %	43,3 %
1 hora	54,7-58,9 %	57,7 %
3 horas	82,5-89,4 %	87,7 %

Tabla 4: Lote 3 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	42,8-44,7 %	43,6 %
1 hora	56,4-59,0 %	57,4 %
3 horas	85,5-88,4 %	86,5 %

Los tres lotes cumplen con el requisito USP 35 para comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada. La disolución media a 30 min y 1 hora se aproxima a los valores medios de las especificaciones USP en 45% y 60%, respectivamente.

Ejemplo 2

Se prepararon tres lotes de comprimidos de 10 meq usando la técnica de granulación por calor del documento PCT/PH2012/000013. Cada lote es de 100.000 comprimidos. La formulación se da en la Tabla 5.

Tabla 5

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p
Citrato de potasio • H ₂ O	1080	85
Cera de carnauba	177	14
Estearato de magnesio	13	1

El procedimiento es el siguiente:

1. El citrato de potasio se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla de pantalla perforada 8.
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 de n° 2 se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla perforada 12.
4. El gránulo de n° 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.
5. El gránulo de n° 4 se descargó en tambores de plástico y se dejó enfriar a temperatura ambiente.
6. El gránulo enfriado del n° 5 se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla perforada 16.
7. El estearato de magnesio se hizo pasar a través de la malla 30 y se mezcló con el gránulo triturado de n° 6 en un mezclador sigma durante 2 minutos.
8. El gránulo de n° 7 se comprimó en el comprimido elíptico de 18,9 x 8,6 mm en una prensa de tabletas rotativa Stokes-Pennwalt modelo 900.

La dureza del comprimido fue de 11-13 kp, y la friabilidad para los tres lotes fue inferior al 3%. El perfil de disolución es el siguiente:

Tabla: 6 Lote 1 (disolución, 12 unidades)

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

Tabla 7: Lote 2 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	44,2-45,7 %	44,8 %
1 hora	59,4-62,6 %	61,0 %
3 horas	91,2-98,6%	93,5 %

5

Tabla 8: Lote 3 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	44,0-45,2 %	44,7 %
1 hora	58,9-59,7 %	59,3 %
3 horas	88,0-89,8 %	89,1 %

Los tres lotes cumplen con el requisito USP 35 para comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada. La disolución media a 30 min y 1 hora se aproxima a los valores medios de las especificaciones USP en 45% y 60%, respectivamente.

10 Ejemplo comparativo 3

Se compraron tres lotes comerciales diferentes de comprimidos de Urocit-K de 15 meq. El peso del comprimido de 15 meq es de 1,5 x del comprimido de Urocit-K de 10 meq indicando que las dos dosis son múltiples entre sí. Los resultados de la disolución de la USP son los siguientes:

Tabla 9: Lote 1 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	36,7-42,2 %	39,1 %
1 hora	49,9-53,2 %	51,4 %
3 horas	74,8-82,4 %	77,9 %

15

Tabla 10: Lote 2 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	37,1-40,2 %	38,7 %
1 hora	50,9-61,0 %	55,2 %
3 horas	79,7-82,8 %	80,8 %

Tabla 11: Lote 3 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	35,2-39,0 %	37,2 %
1 hora	49,9-52,2 %	51,1 %
3 horas	74,2-82,8 %	79,2 %

- 5 Dos de los tres lotes fallan en la disolución USP. Además, los valores medios para los 30 min y 1 hora son cercanos a los límites inferiores de la disolución USP de 35% y 50%, respectivamente, indicando que la formulación no es robusta.

Ejemplo 4

- 10 Se prepararon tres lotes de comprimidos de 15 meq usando la técnica de granulación por calor del documento PCT/PH2012/000013. Cada lote tiene 67.000 comprimidos. La formulación en p/p por ciento es la misma que en el Ejemplo 2, excepto que el peso del comprimido es 1,5x (1905 mg). El procedimiento de preparación es el mismo que en el Ejemplo 2 excepto que el gránulo se comprimió en comprimidos elípticos de 22,5 x 9,3 mm con una dureza de 11-14 kp. La friabilidad fue inferior al 3% para los tres lotes. La disolución se realizó según USP 35. Los resultados son los siguientes:

- 15 Tabla 12: Lote 1 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	37,9-41,5 %	39,5 %
1 hora	51,6-56,2 %	54,5 %
3 horas	82,1-87,3 %	84,5 %

Tabla 13: Lote 2 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	36,1-38,2%	37,1 %
1 hora	48,9-53,2 %	50,2 %
3 horas	73,2-80,9 %	76,8 %

Tabla 14: Lote 3 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	35,6-39,6 %	37,0 %
1 hora	49,9-52,1 %	51,2 %
3 horas	74,0-82,9 %	78,2 %

Dos de los tres lotes fallan en la disolución USP. Además, los valores medios para los 30 min y 1 hora están próximos a los límites inferiores de la disolución USP de 35% y 50%, respectivamente, lo que indica que este comprimido de liberación prolongada de dosis alta preparado de acuerdo con la técnica anterior no es robusto.

Ejemplo 5

Se prepararon tres formulaciones de comprimidos de 15 meq con concentraciones variables de cera de carnauba usando la técnica de granulación por calor del documento PCT/PH2012/000013. Las formulaciones se dan en la Tabla 15:

Tabla 15: Comprimidos de 15 meq (mg/comprimido)

Ingrediente	Ejemplo 5A	Ejemplo 5B	Ejemplo 5C
Citrato de potasio • H ₂ O	1620	1620	1620
Cera de carnauba	223 (12%)	182 (10%)	133 (7,5%)
Estearato de magnesio	19	18	18

El proceso de preparación es el mismo que en el Ejemplo 2. Los gránulos se comprimieron en comprimidos elípticos de 22,5 x 9,3 mm. Los resultados son los siguientes:

Tabla 16: Ejemplo 5A (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	39,3-43,8 %	40,2 %
1 hora	53,2-57,7 %	54,6 %
3 horas	85,1-87,4 %	86,7 %

La dureza del comprimido era de aproximadamente 10 kp, y la friabilidad era menor del 3%. Obsérvese que la reducción de la cera de carnauba del 14% en el Ejemplo 4 al 12% en el Ejemplo 5A no cambió significativamente los valores medios de disolución para los puntos temporales de 30 minutos y 1 hora.

Tabla 17: Ejemplo 5B (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	47,0-50,1 %	48,5 %
1 hora	62,2-65,6 %	63,7 %
3 horas	95,4-100,0 %	96,9 %

La dureza máxima del comprimido fue de 8,9 kp. Aunque esta formulación con una cera de carnauba granulada térmicamente al 10% pasa la disolución USP, la friabilidad del 5,8% no era aceptable.

Tabla 18: Ejemplo 5C (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	53,2-56,7 %	54,8 %
1 hora	70,3-74,1 %	71,9 %
3 horas	95,9-100,0 %	98,1 %

- 5 La dureza máxima del comprimido fue de 7,0 kp, y estos comprimidos con 7,5% de cera de carnauba granulada térmicamente fracasaron en su friabilidad (comprimidos cubiertos) y disolución USP.

Los ejemplos de la técnica anterior - ejemplo comparativo 3, ejemplo 4, ejemplo 5A, ejemplo 5B, y ejemplo 5C - muestran que es difícil conseguir un buen equilibrio de friabilidad y disolución robusta para comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada de dosis alta cuando todos del citrato de potasio se granula en estado fundido o 10 térmico con la cera de carnauba.

Ejemplo 6

Se prepararon tres formulaciones de comprimidos de 15 meq con relaciones variables de citrato de potasio no granulado y granulado térmicamente. El citrato potásico granulado térmicamente se preparó de acuerdo con las etapas 1 - 6 del Ejemplo 2. Este granulado térmico de citrato de potasio-cera de carnauba tiene un 85,9% de citrato 15 de potasio y un 14,1% de cera de carnauba.

Para preparar el citrato de potasio no granulado para la adición en seco, el citrato de potasio se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, a velocidad media utilizando malla perforada 14.

El citrato de potasio granulado térmicamente y el citrato de potasio no granulado se combinaron de acuerdo con la Tabla 19:

20 Tabla 19: Comprimidos de 15 meq (mg/comprimido)

	Ejemplo 6A 85/15	Ejemplo 6B 80/20	Ejemplo 6C 75/25
Citrato de potasio-citrato de carnauba granulado en calor	1603 mg	1509 mg	1414 mg
Citrato de potasio no granulado monohidratado	243 mg	324 mg	405 mg
Estearato de magnesio	19 mg	19 mg	18 mg

El citrato de potasio granulado térmicamente y el citrato de potasio no granulado se mezclaron en un mezclador Sigma durante 20 minutos. Se añadió luego estearato de magnesio (pasando a través de la malla 30) y se mezcló 25 durante 3 minutos. El gránulo final se comprimió en un comprimido elíptico de 22,5 x 9,3 mm en una prensa de tabletas rotativa Stokes-Pennwalt modelo 900.

El Ejemplo 6A contiene 15% de citrato de potasio no granulado, el Ejemplo 6B contiene 20% de citrato de potasio no granulado y el Ejemplo 6C contiene 25% de citrato de potasio no granulado. Las formulaciones de la Tabla 19 en porcentaje p/p se dan en la Tabla 20:

Tabla 20: Comprimidos de 15 meq en mg/comprimido (% p/p)

Ingrediente	Ejemplo 6A	Ejemplo 6B	Ejemplo 6C
Citrato de potasio • H ₂ O	1620 (86,9%)	1620 (87,5%)	1620 (88,2%)
Cera de carnauba	226 (12,1%)	213 (11,5%)	199 (10,8%)
Estearato de magnesio	19 (1%)	19 (1%)	18 (1%)

Estos comprimidos se sometieron a disolución USP. Los resultados son los siguientes:

Tabla 21: Ejemplo 6A (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	42,4-45,6 %	43,6 %
1 hora	57,5-59,5 %	58,2 %
3 horas	88,9-92,9 %	90,4 %

5

El comprimido del Ejemplo 6A pasa la disolución USP, con los datos de 30 min y 1 hora próximos a los valores medios de las especificaciones de disolución USP de 45% y 60%, respectivamente. La dureza del comprimido era de 10 kp y la friabilidad era del 1,9%. Este ejemplo muestra que la combinación de citrato potásico granulado térmicamente y citrato potásico no granulado de acuerdo con esta presente invención conduce a un citrato de potasio de liberación prolongada de alta dosis con buena friabilidad y disolución robusta.

10

Tabla 22 Ejemplo 6B (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	41,8-47,1 %	44,3 %
1 hora	55,8-59,5 %	58,1 %
3 horas	88,7-93,0 %	90,9 %

El comprimido del Ejemplo 6B pasa la disolución USP, con los datos de 30 min y 1 hora próximos a los valores medios de las especificaciones de disolución USP de 45% y 60%, respectivamente. La dureza del comprimido era de 11 kp y la friabilidad era de 1,4%. Este ejemplo muestra que la combinación de citrato potásico granulado térmicamente y citrato potásico no granulado de acuerdo con esta presente invención conduce a un citrato de potasio de liberación prolongada de alta dosis con buena friabilidad y disolución robusta.

15

Tabla 23: Ejemplo 6C (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	44,2-50,3 %	46,2 %
1 hora	58,5-65,6 %	62,2 %
3 horas	97,5-100,0 %	98,2 %

El comprimido del Ejemplo 6C pasa la disolución de USP, con los datos de 30 min y 1 hora próximos a los valores medios de las especificaciones de disolución USP de 45% y 60%, respectivamente. La dureza del comprimido era de 11,5 kp y la friabilidad era del 1,8%. Este ejemplo muestra que la combinación de citrato potásico granulado térmicamente y citrato potásico no granulado de acuerdo con esta presente invención conduce a un citrato de potasio de liberación prolongada de alta dosis de con buena friabilidad y disolución robusta.

Ejemplo 7

Se prepararon tres lotes adicionales a gran escala de producción de comprimidos de 15 meq de acuerdo con el Ejemplo 6B. Cada lote tenía 83.000 comprimidos. La dureza del comprimido de los tres lotes era 10-12 kp, y la friabilidad era 1-2%. La disolución se realizó según USP 35. Los resultados son los siguientes:

Tabla 24: Ejemplo 7 - Lote 1 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	45,4-47,1 %	46,2 %
1 hora	59,6-62,9 %	61,2 %
3 horas	89,3-95,4 %	92,9 %

Tabla 25: Ejemplo 7 - Lote 2 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	44,7-45,9 %	45,3 %
1 hora	60,5-62,9 %	61,4 %
3 horas	93,3-97,0 %	95,3 %

Tabla 26: Ejemplo 7 - Lote 3 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	44,8-48,1 %	46,3 %
1 hora	59,2-61,5 %	60,3 %
3 horas	89,9-93,3 %	92,1 %

Los datos anteriores muestran claramente la disolución y la friabilidad de lote a lote robustos de los comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada de dosis alta preparados de acuerdo con esta presente invención.

Ejemplo 8

Se preparó un granulado fundido de citrato de potasio-cera de carnauba de acuerdo con la formulación de la Tabla 27:

Tabla 27

Ingrediente	% p/p
Citrato de potasio • H ₂ O	85,9
Cera de carnauba	14,1

El procedimiento es el siguiente:

- 5 1. El citrato de potasio se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla de pantalla perforada 8.
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 perforada 12.
- 10 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 otros 10 minutos adicionales.
5. La masa líquida del nº 4 se vertió en moldes de 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 perforada 16.

15 Ejemplo 9

Se prepararon dos grandes lotes a escala de producción de comprimidos de 15 meq de acuerdo con el Ejemplo 6B, pero reemplazando el citrato de potasio-cera de carnauba granulado térmicamente con el granulado en estado fundido del Ejemplo 8. Cada lote tiene 83.000 comprimidos. La dureza del comprimido de los dos lotes era 10-12 kp, y la friabilidad era menos de 3%. La disolución se realizó según USP 35. Los resultados son los siguientes:

20 Tabla 24: Ejemplo 9 Lote 1 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	45,3-47,4 %	45,7 %
1 hora	58,9-62,8 %	61,6 %
3 horas	90,4-95,7 %	92,7 %

Tabla 25: Ejemplo 9 Lote 2 (disolución, 12 unidades)

Tiempo	Intervalo	Promedio
30 min	45,4-48,0 %	46,5 %
1 hora	61,1-65,1 %	62,7 %
3 horas	89,4-94,6 %	92,3 %

25 Los datos anteriores muestran claramente la disolución y la friabilidad de lote a lote robustos de los comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada de dosis alta preparados de acuerdo con esta presente invención. Además, se puede usar citrato de potasio-cera de carnauba granulado en estado fundido en lugar de citrato de potasio-cera de carnauba granulado térmicamente, con los mismos resultados.

- 5 Esta presente invención abarca todas las combinaciones de citrato potásico granulado en estado fundido/por calor y citrato de potasio no granulado, donde el citrato potásico granulado en estado fundido/por calor puede contener niveles de cera de carnauba diferentes de las realizaciones anteriores. Está dentro de la capacidad de una persona ordinariamente experta en la técnica llevar a cabo experimentos sencillos para determinar la relación óptima del citrato de potasio granulado en estado fundido/por calor y no granulado para conseguir una formulación con disolución y friabilidad robustas de lote a lote.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada de dosis alta que contiene cera de carnauba, que comprende: una primera porción de citrato de potasio granulado en estado fundido o por calor y cera de carnauba; y una segunda porción de citrato de potasio no granulado.
- 5 2. El comprimido según la reivindicación 1, en el que el comprimido de citrato de potasio de dosis alta contiene más de 10 meq de citrato de potasio.
3. El comprimido según la reivindicación 2, en el que el comprimido de citrato de potasio de dosis alta contiene 15 meq de citrato de potasio.
- 10 4. El comprimido según la reivindicación 1, en el que el citrato de potasio no granulado comporta del 10 al 30% de la cantidad total de citrato de potasio.
5. El comprimido según la reivindicación 4, en el que el citrato de potasio no granulado comporta del 15 al 25% de la cantidad total de citrato de potasio.
6. El comprimido según la reivindicación 1, en el que la cera de carnauba en el granulado de fusión o por calor comporta del 7-25% del peso total del granulado.
- 15 7. El comprimido según la reivindicación 6, en el que la cera de carnauba en el granulado por fusión o por calor comporta del 10-18% del peso total del granulado.
- 20 8. Un comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada de 15 meq, que comprende una primera porción de citrato de potasio granulado en estado fundido o por calor y cera de carnauba; y una segunda porción de citrato de potasio no granulado, en el que el citrato de potasio no granulado comprende 15-25% de la cantidad total de citrato de potasio, y donde el granulado por fusión o por calor contiene 10-18% p/p de cera de carnauba.
9. El comprimido según la reivindicación 8, que comprende además un lubricante.
10. El comprimido según la reivindicación 9, en el que el lubricante es estearato de magnesio.