

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 708**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2010 PCT/HU2010/000022**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2011 WO11012912**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2010 E 10715338 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2459175**

54 Título: **Nuevo procedimiento de granulación y granulado así preparado**

30 Prioridad:

28.07.2009 HU 0900468

25.01.2010 HU 1000044

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

06.03.2018

73 Titular/es:

EGIS GYÓGYSZERGYÁR ZRT. (100.0%)

Keresztúri út 30-38

1106 Budapest, HU

72 Inventor/es:

TÖLGYESI, ZOLTÁN;

ZSIGMOND, ZSOLT;

ÚJFALUSSY, GYÖRGY;

LEVENTISZNÉ HUSZÁR, MAGDOLNA;

TONKA-NAGY, PÉTER y

AGYAGOS, MÓNICA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 657 708 T3

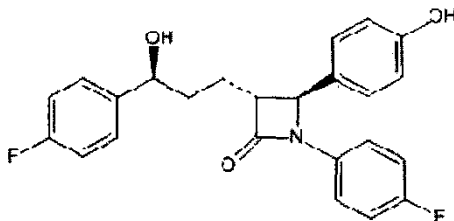
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevo procedimiento de granulación y granulado así preparado.

5 **Campo de la invención**

El objeto de la presente invención es un procedimiento a escala industrial para la fabricación del gránulo que contiene el compuesto de la fórmula (I)



(3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(4-hidroxifenil)-2-azetidinona (ecetimiba), que contiene el principio activo en forma microcristalina; además, un gránulo obtenido mediante el presente procedimiento, y la composición que contiene dicho gránulo.

Los granulados de la presente invención contienen el principio activo en una forma física uniforme, y se usan de forma favorable en composiciones farmacéuticas debido a su perfil de liberación de la sustancia activa ventajoso.

La ecetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol, que se usa en la terapia adyuvante de hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigota) junto con el control dietético en combinación con un inhibidor de la reducción de HMG-CoA (estatina), en el caso en el que la monoterapia con estatina sola sea insuficiente.

Con respecto a las propiedades fisicoquímicas de ecetimiba, es un polvo blanco y cristalino, que es insoluble en agua y en jugos digestivos, pero soluble en disolventes orgánicos. La ecetimiba es una sustancia activa de tipo Clase II según el Biopharmaceutics Classification System, en el que la biodisponibilidad depende de la velocidad de disolución de la sustancia activa. Para que muestre el efecto terapéutico, se ha de lograr una biodisponibilidad suficiente a pesar de la insolubilidad en agua. A fin de lograr una biodisponibilidad suficiente, se conocen varios procedimientos que potencian la disolución.

Estado de la técnica

La ecetimiba amorfa es adsorbida sobre un sustrato polimérico, o se obtiene en el dicho polímero como dispersión amorfa sólida según la solicitud de patente europea EP 1 799 648.

La solicitud de patente internacional WO2008/063766 describe una composición, que contiene una dispersión sólida de ecetimiba amorfa y al menos un polímero que incrementa la velocidad de disolución. Según un aspecto de esta invención, ecetimiba y el polímero que incrementa la velocidad de disolución se disuelven juntos en un disolvente común, o en una mezcla de disolventes, y después la mezcla se evapora o se seca por pulverización. Según otro aspecto de la invención, ecetimiba se dispersa en el polímero fundido que incrementa la velocidad de disolución, y la masa fundida se congela por pulverización. Según un aspecto adicional de esta invención, ecetimiba y el polímero se disuelven en la mezcla de disolventes, en la que la solubilidad del polímero es más pequeña en el disolvente menos volátil que en el otro disolvente, y por lo tanto el polímero precipita antes de la disolución durante la evaporación o el secado por pulverización.

La solicitud de patente europea EP 1 849 459 describe una composición farmacéutica en la que la ecetimiba se muele conjuntamente con al menos un excipiente hidrófilo, por ejemplo un sacárido, polisacárido, almidón, almidón pregelatinizado. Después de la molienda, el tamaño de partículas $d(0,5)$ de ecetimiba está por debajo de 25 μm .

Según la solicitud de patente internacional WO 2007/011349, la biodisponibilidad de los principios activos muy poco solubles en agua, por ejemplo ecetimiba, se incrementa al poner en contacto de forma íntima dicho ingrediente con un azúcar farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, dicha puesta íntima en contacto se lleva a cabo disolviendo el azúcar y granulando el principio activo con el azúcar disuelto.

La solicitud de patente US 2007/0275052 describe una composición farmacéutica en la que el tamaño de partículas $d(90)$ de ecetimiba está por debajo de 25 μm , a fin de lograr una solubilidad suficiente.

La solicitud de patente internacional WO 2008/101723 describe una composición farmacéutica que contiene ecetimiba amorfa dispersa uniformemente en un polímero hidrófilo.

5 La solicitud de patente internacional WO 2009/077573 se refiere a una suspensión que comprende micropartículas de ecetimiba que tiene un tamaño pequeño de partículas y una superficie específica elevada, en la que dichas micropartículas de ecetimiba se preparan sin un procedimiento de micronización. La suspensión se obtiene disolviendo ecetimiba en un disolvente, precipitando ecetimiba en un antidisolvente, recuperando el precipitado obtenido, secando dicho precipitado, resuspendiendo entonces el precipitado seco en un disolvente, y homogeneizando la suspensión obtenida.

10 Los procedimientos según el estado de la técnica incrementan la biodisponibilidad de ecetimiba usando amorfización o micronización. Dichos procedimientos implican varios inconvenientes y dificultades.

15 La forma amorfa debido a la elevada energía libre está inclinada, por un lado, a transformarse en forma cristalina, dando como resultado una velocidad de disolución y biodisponibilidad no reproducibles y deteriorantes; por otro lado, la estabilidad química de la forma amorfa es menor. Por lo tanto, a fin de mantener la forma amorfa, generalmente son necesarios unos excipientes y un procesamiento especiales.

20 La micronización, que se usa a menudo para incrementar la velocidad de disolución de ecetimiba, incrementa significativamente la energía libre del principio activo, dando como resultado el deterioro de la estabilidad química, provoca formación de polvo fino, pérdida significativa de producto, y por lo tanto es una carga medioambiental. Además, se acumula carga electrostática en el principio activo micronizado, y, debido a la repulsión electrostática entre las partículas, se obtiene un producto con una densidad másica baja, que es menos adecuado para el procesamiento posterior.

25 Se pueden lograr una velocidad de disolución y una biodisponibilidad adecuadas para fabricar composiciones farmacéuticas con ecetimiba cristalina sin un procedimiento de micronización. De este modo, se puede evitar el incremento de la energía libre, el deterioro de la estabilidad química, la acumulación de carga eléctrica en partículas, y la aparición de daño de salud medioambiental e industrial. Tal procedimiento se describe en la solicitud de patente internacional WO2009/077573, que elimina los inconvenientes mencionados anteriormente, pero este procedimiento de múltiples etapas complicado es inadecuado para la fabricación a escala industrial de una suspensión que contiene ecetimiba microcristalina sin usar un procedimiento de micronización. Además, en la suspensión, el tamaño de partículas de ecetimiba varía en amplios intervalos cuando se usa en el procedimiento descrito en el documento WO2009/077573, y la distribución de tamaños de partículas se puede considerar extremadamente heterogénea.

Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar un granulado que contiene ecetimiba microcristalina, que consiste en las siguientes etapas:

a) se disuelve ecetimiba;

45 b) la ecetimiba disuelta se hace precipitar mezclándola rápidamente con agua, que opcionalmente puede contener excipientes farmacéuticos, preferentemente derivados de laurilsulfato, y

c) se forman gránulos a partir de la suspensión así obtenida pulverizando la suspensión sobre la superficie de excipientes farmacéuticos,

50 en el que la ecetimiba disuelta se hace precipitar mediante mezcla rápida y uniforme de la disolución que contiene ecetimiba y los excipientes farmacéuticos que contienen antidisolvente, en el que la mezcla se lleva a cabo durante 5-300 segundos.

Descripción detallada de la invención

55 El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento a escala industrial, rápido y simple, que incrementa la velocidad de disolución y biodisponibilidad desfavorables conocidas de ecetimiba cristalina, y está desprovisto de los inconvenientes descritos anteriormente de los procedimientos de amorfización y micronización.

60 El objetivo de la presente invención se logra mediante el procedimiento de la presente invención.

65 La presente invención se refiere a un procedimiento rápido, de tres etapas, que es adecuado para la fabricación a escala industrial; proporciona un intervalo estrecho de tamaños de partículas, distribución homogénea, y da como resultado la velocidad de disolución y biodisponibilidad requeridas de ecetimiba sin usar procedimientos de micronización o amorfización.

La presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar un granulado que contiene ecetimiba microcristalina, que consiste en las siguientes etapas

- 5 a) se disuelve ecetimiba;
- b) la ecetimiba disuelta se hace precipitar mezclándola rápidamente con agua, que opcionalmente puede contener excipientes farmacéuticos, preferentemente derivados de laurilsulfato, y
- 10 c) se forman gránulos a partir de la suspensión así obtenida pulverizando la suspensión sobre la superficie de excipientes farmacéuticos,

en el que la ecetimiba disuelta se hace precipitar mediante mezcla rápida y uniforme de la disolución que contiene ecetimiba y los excipientes farmacéuticos que contienen antidisolvente, en el que la mezcla se lleva a cabo durante 5-300 segundos.

En el caso de la presente invención, no es necesario recuperar ecetimiba seca y resuspendida. La suspensión obtenida mezclando el disolvente que contiene ecetimiba y los excipientes que contienen agua se puede transformar directamente en granulados que contienen ecetimiba microcristalina.

Se ha encontrado sorprendentemente que disolviendo ecetimiba en un disolvente que es adecuado para disolver ecetimiba en concentración elevada, haciendo precipitar después la ecetimiba en condiciones apropiadas con agua que contiene excipientes apropiadamente seleccionados, y pulverizando después directamente sobre excipientes la suspensión obtenida, se obtienen granulados que contienen ecetimiba microcristalina.

El granulado así obtenido proporciona la liberación del principio activo a la velocidad requerida, ya sea per se o en forma de una formulación farmacéutica adecuada, por ejemplo comprimido, cápsula. Según la presente invención, no es necesario recuperar ecetimiba de la suspensión, seca y resuspendida, en contraste con el procedimiento descrito en el documento WO2009/077573. Durante la recuperación y el secado, a menudo se forman agregados, con lo que el principio activo microcristalino forma agregados más grandes, reduciendo así la velocidad de disolución del principio activo y la reproducibilidad de la liberación del principio activo.

La expresión "ecetimiba microcristalina" se refiere a ecetimiba cristalina que tiene un tamaño de partículas menor que 75 μm , preferentemente menor que 50 μm , y más preferentemente menor que 25 μm .

La estabilidad de los gránulos que contienen ecetimiba microcristalina es muy buena, y el grado de impurezas no aumenta considerablemente, incluso durante un almacenamiento de medio año. La tabla 1 muestra los resultados de la estabilidad durante medio año.

	Impureza total (%)	Contenido (%)
Muestra de partida	0,13	99,4
Muestra 1/3 meses	0,14	97,9
Muestra 2/3 meses	0,14	98,1
Muestra 3/3 meses	0,18	98,2
Muestra 1/6 meses	0,14	99,7
Muestra 2/6 meses	0,14	99,6
Muestra 2/6 meses	0,19	99,5

Tabla 1: Resultados de estabilidad (comprimido de 10 mg de ecetimiba)

Se ha encontrado sorprendentemente que se puede usar agua per se en el procedimiento de la presente invención. En los ejemplos 1 y 2 del documento WO2009/077573 se usa agua neutra para la precipitación, y la impureza de la partícula de ecetimiba es demasiado elevada para cumplir los requisitos farmacéuticos, y no satisface los criterios para el uso en composiciones farmacéuticas (véase el documento WO2009/077573, tabla 1). La elevada velocidad mencionada anteriormente de la hidrólisis no se produce mediante el procedimiento de la presente invención.

Se ha descubierto sorprendentemente que el contenido de impurezas de la ecetimiba microcristalina, obtenida mediante el presente procedimiento de tres etapas usando agua neutra, está muy por debajo del límite permisible, y no aumenta considerablemente incluso durante el almacenamiento prolongado (tabla 1).

Los disolventes que son adecuados para disolver ecetimiba en concentración elevada son preferentemente alcoholes alifáticos de C1-4, preferentemente 2-propanol, etanol, isopropanol, metanol; cetonas de C1-4,

preferentemente acetona; o DMSO. Los disolventes con un punto de ebullición bajo se pueden evaporar fácilmente, y son particularmente adecuados, preferentemente etanol e isopropanol.

5 Los excipientes solubles en agua son ingredientes que incrementan la solubilidad, que mejoran la formulación y que incrementan la estabilidad, conocidos por un experto en la materia.

Los ingredientes que incrementan la solubilidad son los siguientes, sin limitar el alcance de la presente invención:

10 Como ingredientes tensioactivos, por ejemplo se pueden usar los siguientes: laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de trietanolamina, laureato de sodio, cetilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, polisorbatos;

15 polímeros hidrófilos solubles en agua, tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico;

sacáridos, tales como sacarosa, lactosa, manitol, dextrosa, sorbitol;

20 polisacáridos, tales como alginato, tragacanto, dextrina, maltodextrina; poliglicoles, tales como polietilenglicoles, propilenglicol.

Se pueden usar los siguientes ingredientes mejoradores de la formulación, sin limitar el alcance de la presente invención: aglutinantes hidrófilos, tales como PVP, HPMC, HPC, HMC, PVA, goma de xantana gelatinizada, almidón gelatinizado, almidón pregelatinizado, CMC-Na.

25 En el caso en el que la formulación farmacéutica contenga principios activos susceptibles a la descomposición, tales como principios activos sensibles a la oxidación, además de ecetimiba, los ingredientes que incrementan la estabilidad pueden ser como sigue, sin limitar el alcance de la presente invención: controladores del pH, antioxidantes, tales como sulfito de sodio, ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitoluol, agentes quelantes, tales como ácido cítrico, EDTA.

30 Se ha descubierto sorprendentemente que la mezcla rápida de la disolución de ecetimiba y excipientes que contienen agua da como resultado una suspensión que contiene ecetimiba microcristalina, que no es susceptible a la formación de agregados. Por otro lado, el procedimiento descrito en el documento WO2009/077573, que da como resultado partículas de un tamaño similar, tarda varias horas, y la suspensión obtenida es susceptible de formar agregados, y por lo tanto se necesitan etapas adicionales.

35 Según el presente procedimiento, las dos disoluciones se mezclan rápida y uniformemente mediante mezclamiento mecánico intenso. El mezclamiento tarda 5-300 segundos, preferentemente 15-120 segundos, más preferentemente 30-60 segundos. Si es necesario, la agitación se mantiene durante el procesamiento posterior de la suspensión, y se ha encontrado que filtrar la suspensión puede ser ventajoso antes de un procesamiento posterior, a fin de eliminar nódulos.

Se ha descubierto sorprendentemente que

45 1. disolviendo ecetimiba en un disolvente, preferentemente etanol o isopropanol;

2. haciendo precipitar ecetimiba disuelta con agua per se;

50 3. mezclando rápida y uniformemente la disolución que contiene ecetimiba con el agua que contiene los excipientes

se obtienen partículas de ecetimiba microcristalina con una distribución de tamaños de partículas y un intervalo de tamaños de partículas favorables (véase la figura 5), en comparación con aquellas del procedimiento descrito en el documento WO2009/077573 (véanse las figuras 5, 5a, 7 y 8 del documento WO2009/077573). Además, la suspensión obtenida mediante el procedimiento de la presente invención no contiene aglomerados, y el nivel de impurezas de la ecetimiba es adecuado para uso en composiciones farmacéuticas, en contraste con las partículas de ecetimiba descritas en el documento WO2009/077573.

60 El intervalo de tamaños de partículas de la suspensión no excede 5 μm mediante $d(50)$, y 17 μm mediante $d(90)$. La medida se llevó a cabo en un Malvern Mastersizer 2000 tras la homogeneización ultrasónica.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para fabricar un granulado que contiene ecetimiba microcristalina, que consiste en las siguientes etapas:

65 a) se disuelve ecetimiba;

b) la ecetimiba disuelta se hace precipitar mezclándola rápidamente con agua, que opcionalmente puede contener excipientes farmacéuticos, preferentemente derivados de laurilsulfato, y

5 c) se forman gránulos a partir de la suspensión así obtenida pulverizando la suspensión sobre la superficie de excipientes farmacéuticos,

en el que la ecetimiba disuelta se hace precipitar mediante mezclamiento rápido y uniforme de la disolución que contiene ecetimiba y los excipientes farmacéuticos que contienen antidisolvente, en el que la mezcla se lleva a cabo durante 5-300 segundos.

10 En el procedimiento de la presente invención, las etapas de pulverizar la suspensión obtenida sobre excipientes farmacéuticos sólidos o sus mezclas, y evaporar el disolvente, tienen una importancia fundamental.

15 La suspensión se puede pulverizar sobre un lecho fluido, en el que flotan los excipientes farmacéuticos. En esta forma de realización, la pulverización se lleva a cabo preferentemente en un granulador de fluidización, en el que los disolventes pulverizados se evaporan mediante un caudal de aire caliente introducido en contracorriente a una velocidad proporcional a la velocidad de entrada. Los gránulos se secan.

20 La suspensión se puede pulverizar usando un molino de chorro fluido, en el que los excipientes farmacéuticos se mantienen en movimiento intenso. En este caso, la pulverización se lleva a cabo en un procesador a vacío equipado con un secado a vacío y opcionalmente instalaciones de secado por microondas, en el que los disolventes introducidos mediante pulverización se vaporizan mediante una energía proporcional al caudal de entrada de pulverización, que es seguido del secado final de los gránulos.

25 Al pulverizar la suspensión, los cristales de ecetimiba se adhieren a la superficie de los excipientes flotantes y agitados de forma intensa y del precipitado de excipientes disueltos, mientras que la masa se humedece y se granula. La pulverización se logra secando, en el que la capacidad de secado es óptima para mantener la humedad apropiada del lecho. Tras acabar la pulverización, los disolventes residuales se eliminan al mantener el secado. El granulado seco así obtenido se puede volver a granular usando un tamiz con el tamaño de abertura apropiado, o una placa perforada.

30 Los excipientes farmacéuticos, en los que se pulveriza la suspensión y se evapora subsiguientemente como se describe anteriormente, son ingredientes que incrementan la solubilidad y velocidad de liberación de ecetimiba en el jugo digestivo (1), y por otro lado mejoran el procesamiento posterior del granulado obtenido y seco (2).

35 (1) Los excipientes que incrementan la solubilidad y velocidad de liberación en fluidos digestivos de ecetimiba son excipientes hidrófilos, solubles o insolubles, que son conocidos por un experto en la materia, tales como cargas y disgregantes hidrófilos. Estos excipientes, sin limitar el alcance de la presente invención, pueden ser los siguientes:

40 sacáridos, tales como sacarosa, lactosa, manitol;

 polisacáridos, tales como alginato, tragacanto, almidón, derivados de almidón;

45 celulosa y derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa reticulada, y sus sales de sodio o potasio;

 otros disgregantes y súper disgregantes, tales como crospovidona, silicatos.

50 (2) Los agentes que mejoran el procesamiento posterior se seleccionan de excipientes con características fisicoquímicas ventajosas en las etapas de procesamiento tras la granulación.

55 Se describen en la presente memoria unos granulados obtenidos mediante el presente procedimiento. Se proporcionan formulaciones farmacéuticas, que contienen granulados de ecetimiba, obtenidos mediante el presente procedimiento, y si es necesario, uno o más principios activos adicionales en cantidad terapéuticamente eficaz, y si es necesario, uno o más excipientes farmacéuticos.

60 Un método de procesamiento posterior para los granulados de ecetimiba obtenidos puede ser prensarlos en comprimidos, encapsularlos, u homogeneizarlos con una o más mezclas pulverulentas o granulados que contienen opcionalmente uno o más principios activos adicionales, y después prensarlos en comprimidos, encapsularlos o directamente darles un acabado, por ejemplo en saquitos.

65 Un método de procesamiento posterior para el granulado de ecetimiba obtenido puede ser prensarlo en comprimidos con una o más mezclas pulverulentas o granulados que contienen principios activos adicionales de tal manera que los diferentes granulados están presentes en diferentes capas del comprimido, y de este modo se obtienen los comprimidos laminados o denominados "sándwich".

Estos métodos de formulación requieren el uso de diversos excipientes farmacéuticos y métodos de tecnología farmacéutica conocidos.

5 Los excipientes conocidos para prensar en uno o más comprimidos en capas pueden ser diversos excipientes de comprimidos, tales como cargas, disgregantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, lubricantes, agentes antiadhesivos, agentes de deslizamiento, colores, estabilizantes, por ejemplo controladores del pH, antioxidantes, quelantes, etc.

10 Los excipientes conocidos para el encapsulamiento pueden ser cargas, disgregantes, agentes tensioactivos, lubricantes, agentes antiadhesivos, estabilizantes, por ejemplo controladores del pH, antioxidantes, quelantes, etc.

15 Los excipientes conocidos para envasar directamente la mezcla en polvo de granulado de ecetimiba, y si es necesario, una o más mezclas en polvo o granulados (por ejemplo saquito) que contienen el principio activo, pueden ser agentes tensioactivos, agentes que mejoran el sabor, estabilizantes, por ejemplo controladores del pH, antioxidantes, quelantes, etc.

20 Estos excipientes se homogeneizan en una o más etapas con el granulado de ecetimiba así obtenido, y si es necesario, con una o más mezclas en polvo o granulados que contienen ingrediente o principios activos.

25 La composición que contiene granulado de ecetimiba puede contener otros principios activos, por ejemplo inhibidores de la reducción de HMG-CoA, preferentemente estatinas, por ejemplo lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina.

La invención se pone más claramente de manifiesto mediante los siguientes ejemplos, sin limitar el alcance de protección a los ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de granulados y comprimidos que contienen ecetimiba

Composición de 20000 unidades de comprimido

	mg por comp.	cantidad
Ecetimiba	10,00	200,0 g
Povidona K25	5,00	100,0 g
Croscarmelosa-Na (AcDiSol)	10,00	200,0 g
Celulosa microcristalina 102	35,30	706,0 g
D-Manitol (Perlitol 160C)	35,30	706,0 g
Laurilsulfato de Na	4,40	88,0 g
Alcohol etílico al 96%		400 g
Agua purificada		1500 g

Fase externa

	mg por comp.	cantidad
Croscarmelosa-Na (AcDiSol)	9,00	180,0 g
Estearato de Mg	1,00	20,0 g

40 Preparación: Se disuelve ecetimiba en etanol al 96% m/m, 30-40°C, y se disuelven povidona y laurilsulfato de sodio en agua. Las dos disoluciones se mezclan en 30-60 segundos con agitación mecánica intensa, y si es necesario, la suspensión precipitada se filtra en un tamiz con un tamaño de abertura de 0,4-0,6 mm. La suspensión se agita continuamente hasta el procesamiento posterior.

45 Se añaden celulosa microcristalina, d-manitol y croscarmelosa sódica a una granuladora de fluidos de tipo Glatt GPCG 3.1, y se precalientan por introducción de aire a 75°C con un caudal volumétrico adecuado durante 5 minutos, y después se homogeneizan.

50 La suspensión libre de nodos se pulveriza sobre excipientes farmacéuticos, que están flotando en la granuladora de fluidos, mientras que la dispersión se agita continuamente con un agitador de laboratorio.

Capacidad de alimentación: 30-50 g por minuto, presión de pulverización: 2,5 bares.

Los gránulos obtenidos se secan con aire de entrada a 75-85°C con un caudal volumétrico adecuado. Los gránulos secos se vuelven a granular en una placa perforada con un tamaño de abertura de 0,63 mm. Los gránulos se agitan con AcDiSol en una agitadora de barril (la homogeneización tarda 5 minutos), y subsiguientemente con estearato de magnesio (la homogeneización tarda 2 minutos).

El homogenado obtenido se comprime con una máquina de prensa de comprimidos planos con un diámetro de 7 mm en comprimidos que pesan 110 mg.

El ensayo de los productos de las diferentes fases da los siguientes resultados:

- El tamaño de partículas de la ecetimiba cristalina precipitada en la suspensión está por debajo de 10 µm, típicamente de 3 a 6 µm, medido mediante un microscopio óptico calibrado (figura 1).
- Según la espectroscopía de Raman y los espectros de difracción de rayos X, la ecetimiba cristalina en el comprimido está sustancialmente libre de la forma amorfa (figura 2a, 2b).

En la figura 6 se puede observar el perfil de disolución medido con un método de paletas US.

Ejemplo 2

Gránulos y comprimidos que contienen ecetimiba

Composición de 20000 unidades de comprimido

	mg por comp.	cantidad
Ecetimiba	10,00	200,0 g
Hidroxi-propil-metil-celulosa 6 cp	5,00	100,0 g
Croscarmelosa-Na (AcDiSol)	10,00	200,0 g
Celulosa microcristalina 102	35,30	706,0 g
D-Manitol (Perlitol 160C)	35,30	706,0 g
Na-laurilsulfato	4,40	88,0 g
Etilalcohol 96%		400 g
Agua purificada		300 g

Fase externa

	mg por comp.	cantidad
Croscarmelosa-Na (AcDiSol)	9,00	180,0 g
Mg-stearato	1,00	20,0 g

Preparación: Se disuelve ecetimiba en etanol al 96% m/m, y se disuelven hidroxipropilmetilcelulosa y laurilsulfato de sodio en agua. Las dos disoluciones se mezclan en 30-60 con agitación mecánica intensa, y si es necesario, la suspensión precipitada se filtra en un tamiz con un tamaño de abertura de 0,4-0,6 mm. La suspensión se agita de forma continua hasta el procesamiento posterior.

Se añaden celulosa microcristalina, manitol y croscarmelosa sódica a un procesador de vacío de tipo Zachetta P10, y se homogeneizan durante 5 minutos con una revolución del agitador de 50 rpm.

La suspensión agitada de forma continua, libre de nodos, mantenida a vacío, se pulveriza sobre una mezcla de polvo.

Capacidad de alimentación: 200 ml por minuto, vacío: 50 mbares, revoluciones del agitador: 100 rpm, revoluciones del triturador: 700 rpm, temperatura de la camisa: 75-85°C.

El granulado obtenido se seca en un procesador de vacío o en una secadora de fluidización. El granulado seco se vuelve a granular en una placa perforada que tiene un tamaño de abertura de 0,63 mm. El granulado se agita con AcDiSol en una agitadora de barril (la homogeneización tarda 5 minutos), y subsiguientemente con estearato de magnesio (la homogeneización tarda 2 minutos).

El homogeneizado obtenido se comprime con una máquina de prensa de comprimidos planos con un diámetro de 7 mm en comprimidos que pesan 110 mg.

El ensayo de los productos de las diferentes fases da los siguientes resultados:

- el tamaño de partículas de la ecetimiba cristalina precipitada en la suspensión está por debajo de 10 μm , oscilando típicamente de 3 a 6 μm , medido mediante un microscopio óptico calibrado (figura 3).
- Según la espectroscopía de Raman y el espectro de difracción de rayos X, la ecetimiba cristalina en el comprimido está sustancialmente libre de la forma amorfa (figura 4a, 4b).

Ejemplo 3

Comprimidos que contienen ecetimiba y simvastatina

Composición para 1000 unidades de comprimido:

Combinación que contiene ecetimiba y simvastatina (comprimido de 10 mg y 20 mg)

Preparación:

Composición de granulado que contiene ecetimiba

	mg por comp.	cantidad
Ecetimiba	10,00	10,0 g
Hidroxi-propil-metil-celulosa 6 cp	5,00	5,0 g
Croscarmelosa-Na (AcDiSol)	10,00	10,0 g
Celulosa microcristalina 102	35,30	35,3 g
D-Manitol (Perlitol 160C)	35,30	35,3 g
Laurilsulfato sódico	4,40	4,40 g
Alcohol etílico al 96%		20 g
Agua purificada		75 g

El granulado que contiene ecetimiba se prepara según el ejemplo 1.

Composición de granulado que contiene simvastatina:

	mg por comp.	cantidad
Simvastatina (+0,02 % de BHA)	20,00	20 g
Ácido cítrico	1,00	1,0 g
Ácido ascórbico	1,00	1,0 g
Celulosa microcristalina	10,00	10,0 g
Lactosa	105,50	105,5 g
Crospovidona	10,00	10,0 g
Almidón pregelatinizado	20,00	20,0 g
Estearato de magnesio	1,00	1,0 g
Lactosa	28,50	28,5 g
Talco	2,00	2,0 g

Simvastatina que contiene 0,02% de butilhidroxianisol, ácido cítrico, ácido ascórbico, celulosa microcristalina, lactosa, crospovidona, almidón y estearato de magnesio se homogeneizan y se prensan en placas mediante un compactador Fitzpatric usando una presión de 20 a 100 bares, y se granularon mediante un triturador Fitzmill (barril con un tamaño de abertura de 1,5 mm, cuchilla en modo de avance, 1500 rpm).

Los granulados que contienen ecetimiba y simvastatina, AcDiSol (9 mg por comprimido), estearato de magnesio (2 mg por comprimido) se agitaron en un agitador de barril y se prensaron en comprimidos de 310 mg con herramientas de lenteja con un diámetro de 10 mm. Los núcleos de los comprimidos se revisten con una suspensión de revestimiento a base de hidroxipropilmetilcelulosa o polialcohol vinílico, hasta que se obtiene una ganancia de peso de 10 mg.

El ensayo de los productos de las diferentes fases dio los siguientes resultados:

- El tamaño de partículas de la ecetimiba cristalina precipitada en la suspensión está por debajo de 10 μm , típicamente de 3 a 6 μm , medido mediante microscopio óptico calibrado (figura 1).
- Según la espectroscopía de Raman y los espectros de difracción de rayos X, la ecetimiba cristalina en el comprimido está sustancialmente libre de la forma amorfa (figura 2a, 2b).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para fabricar un granulado que contiene ecetimiba microcristalina, que consiste en las etapas siguientes
- 10 a) disolver la ecetimiba;
- b) precipitar la ecetimiba disuelta mezclando rápidamente con agua, que puede contener opcionalmente excipientes farmacéuticos, preferentemente derivados de laurilsulfato, y
- 15 c) formar unos gránulos a partir de la suspensión así obtenida pulverizando la suspensión sobre la superficie de excipientes farmacéuticos,
- en el que la ecetimiba disuelta es precipitada mediante mezcla rápida y uniforme de la disolución que contiene ecetimiba y los excipientes farmacéuticos que contienen antidisolvente, en el que la mezcla se lleva a cabo durante 5-300 segundos y en el que opcionalmente se proporciona una formulación farmacéutica que contiene los gránulos obtenidos en la etapa c) y uno o más otros principios activos en una cantidad terapéuticamente eficaz y/o uno o más excipientes farmacéuticos.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la mezcla se lleva a cabo durante 15-120 segundos.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la mezcla se lleva a cabo durante 30-60 segundos.
- 25 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente que es adecuado para disolver ecetimiba en una concentración elevada es un alcohol alifático de C₁₋₄, preferentemente 2-propanol, etanol, isopropanol, metanol, más preferentemente etanol, isopropanol; una cetona de C₁₋₄, preferentemente acetona; o DMSO.
- 30 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el principio activo adicional es un inhibidor de HMG-CoA, más preferentemente simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina.

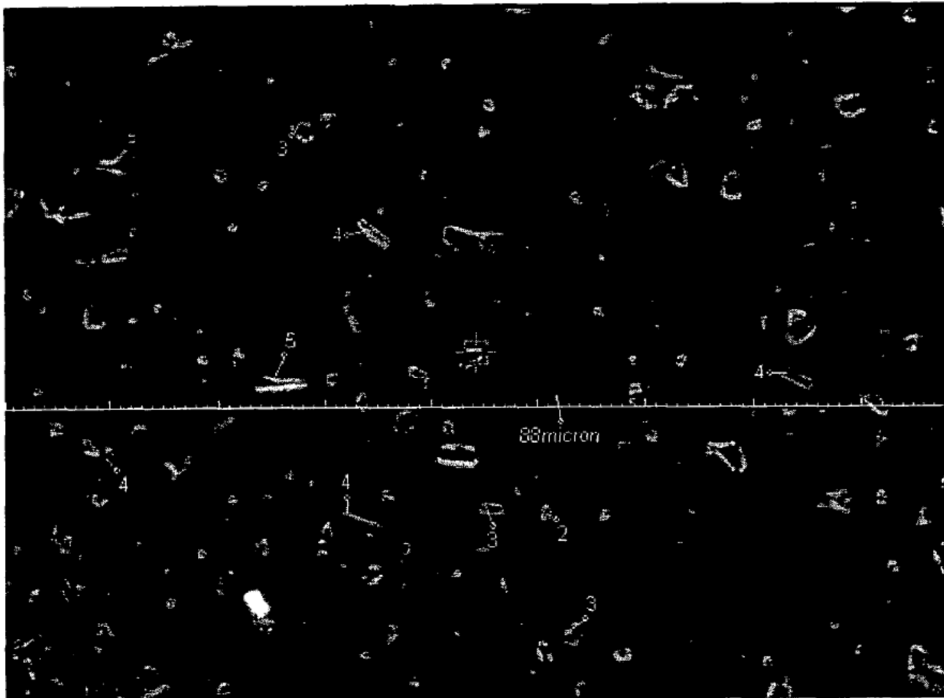


Figura 1: Foto de microscopio de Raman Nicolet DXR que usa un objetivo 100x/0,90 BD

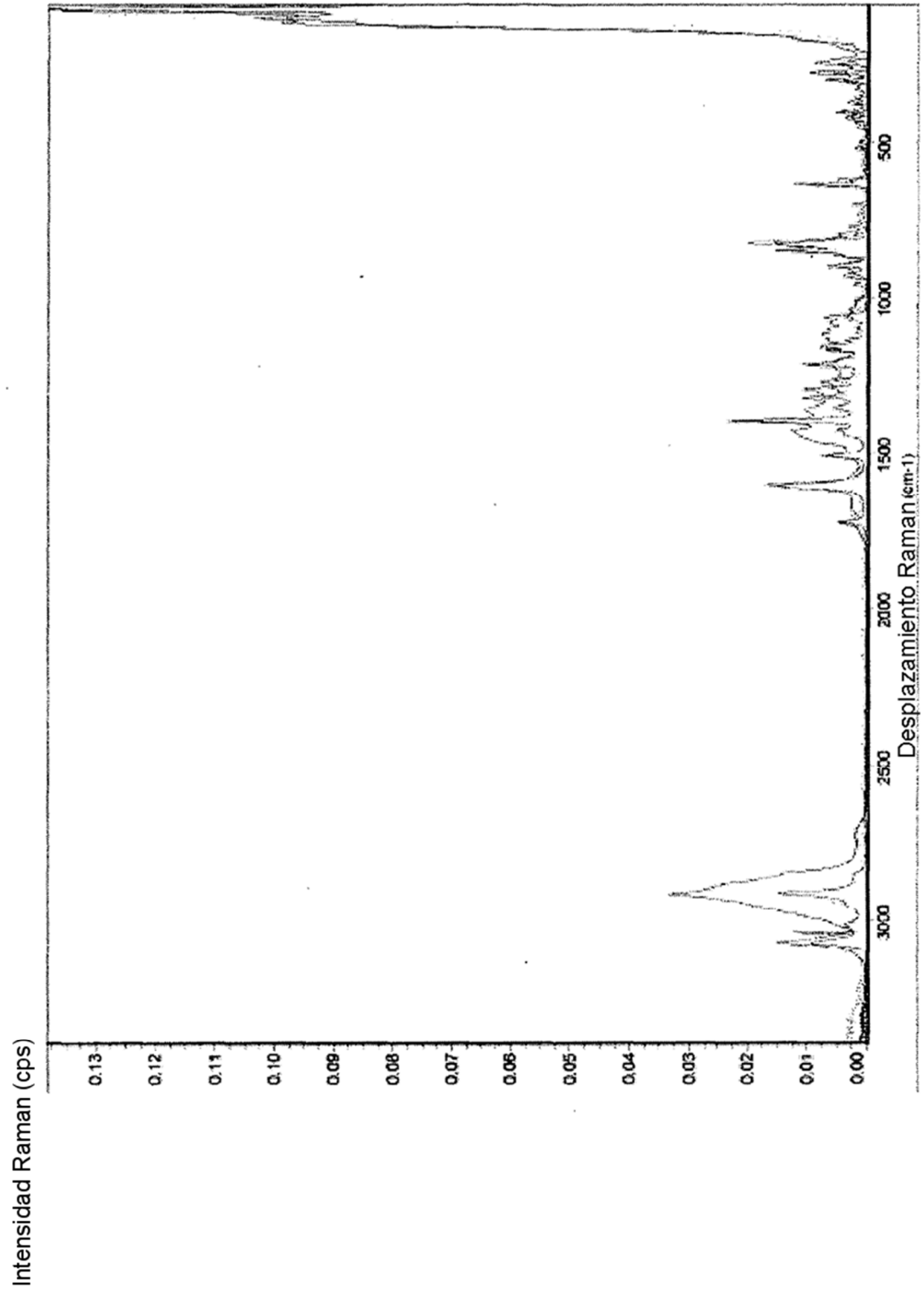


Figura 2a

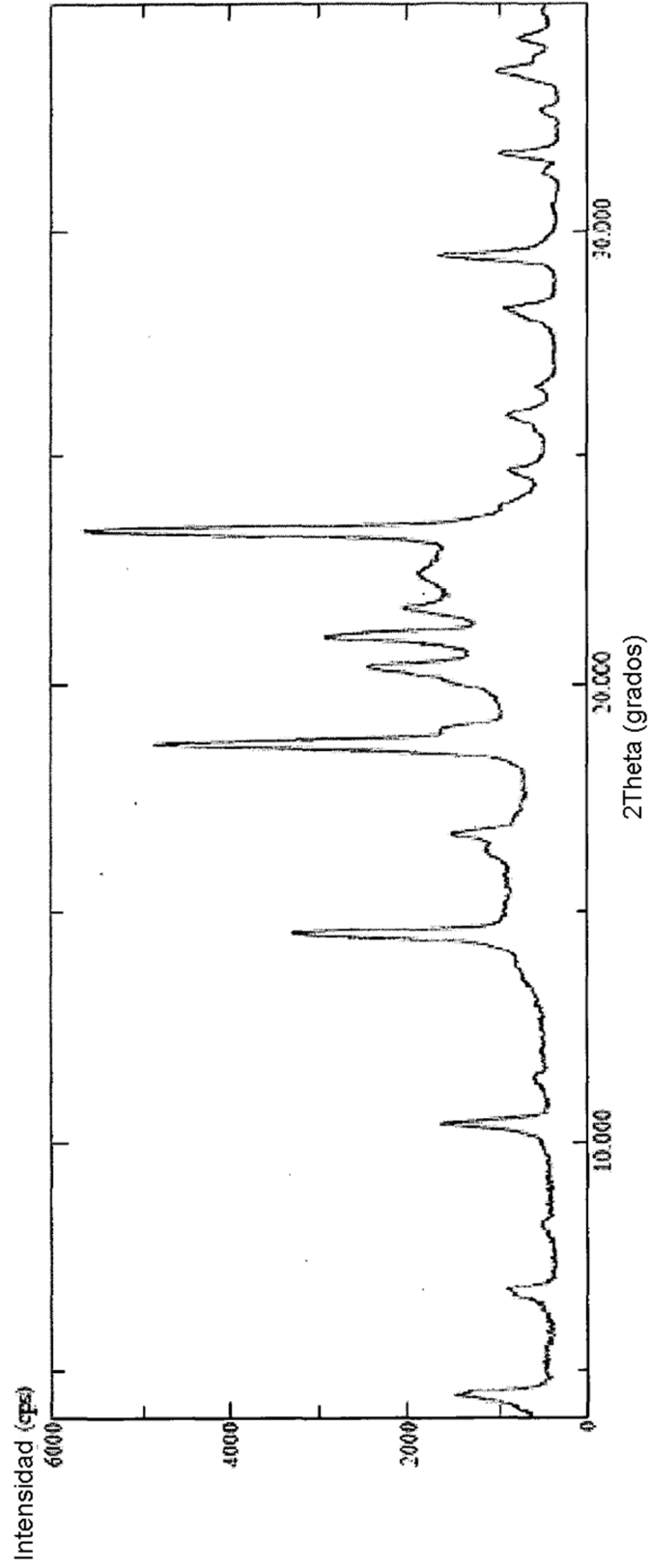
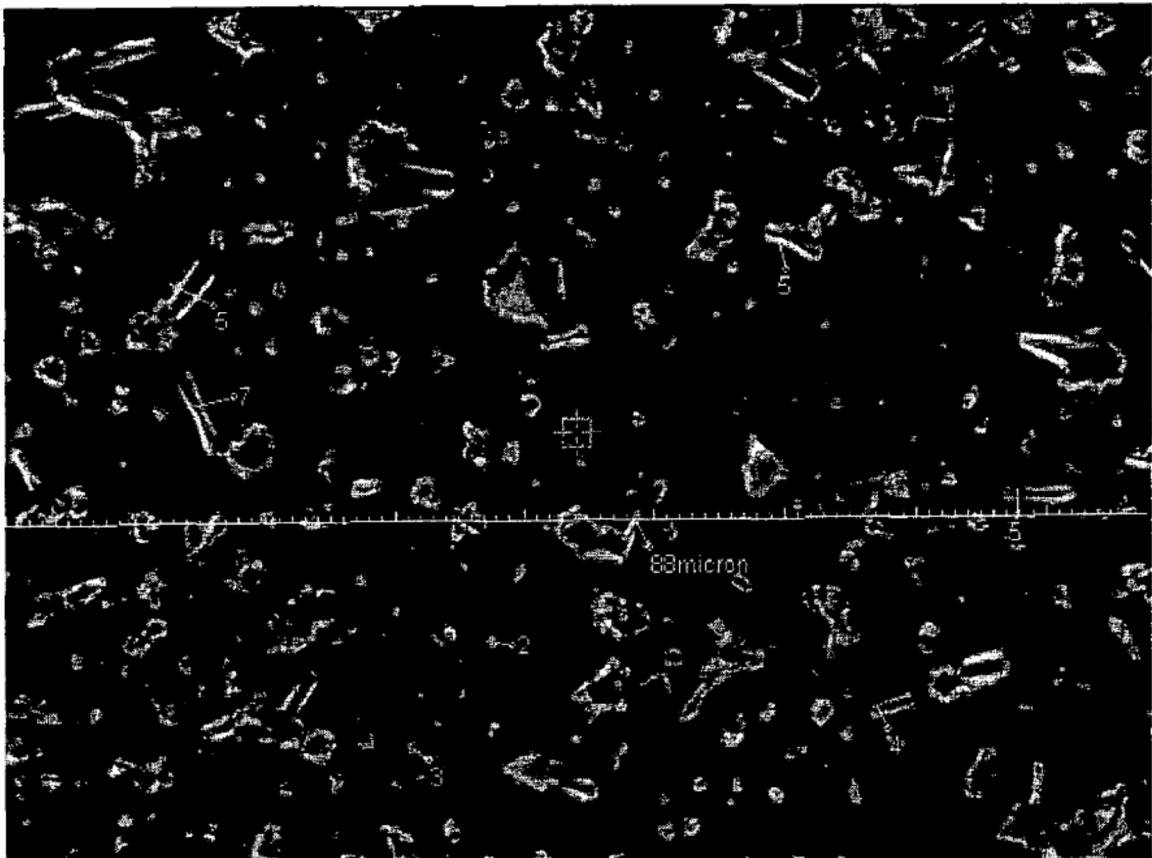


Figura 2b



10 μm

Figura 3: Foto de microscopio de Raman Nicolet DXR que usa un objetivo 100x/0,90 BD

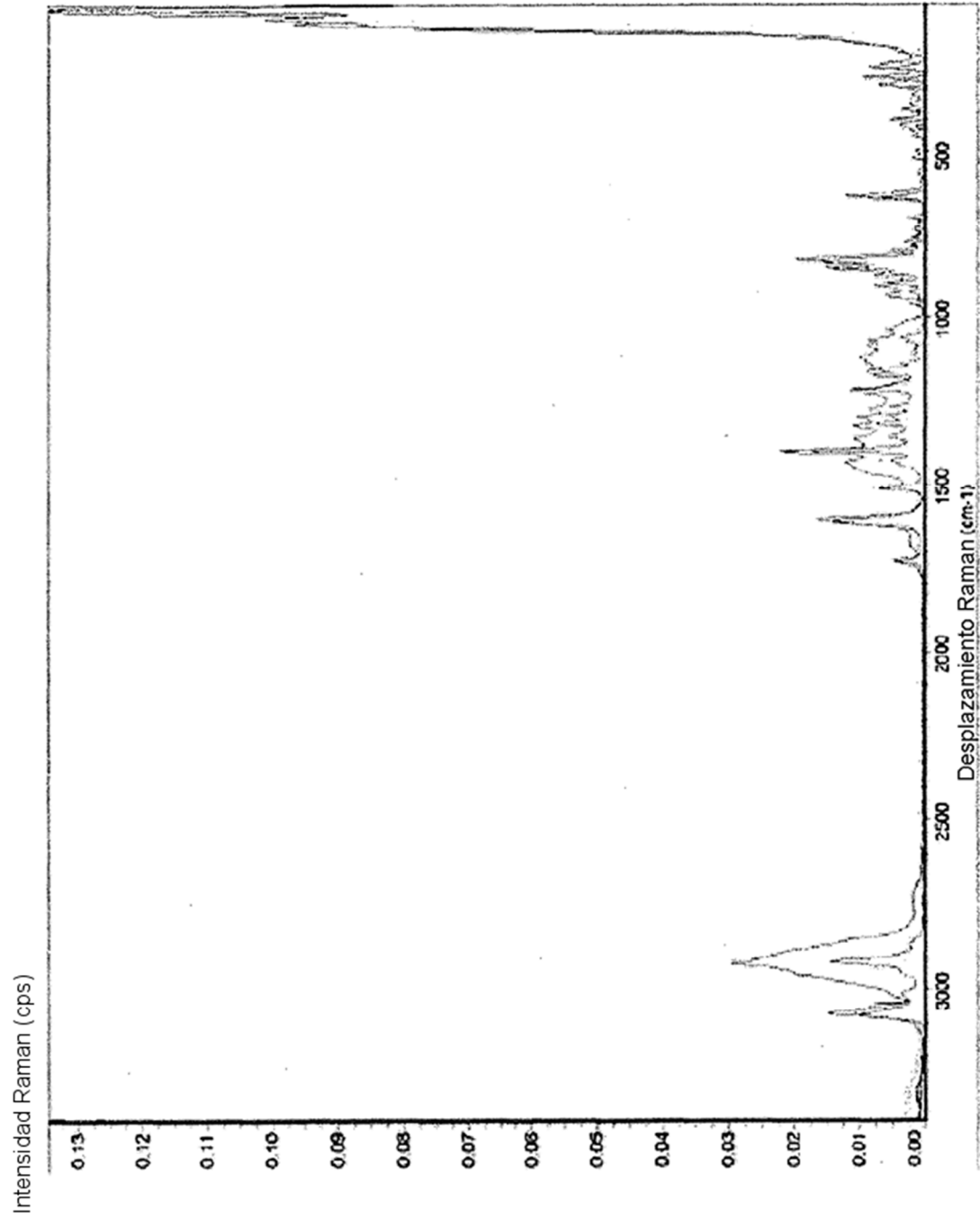


Figura 4a

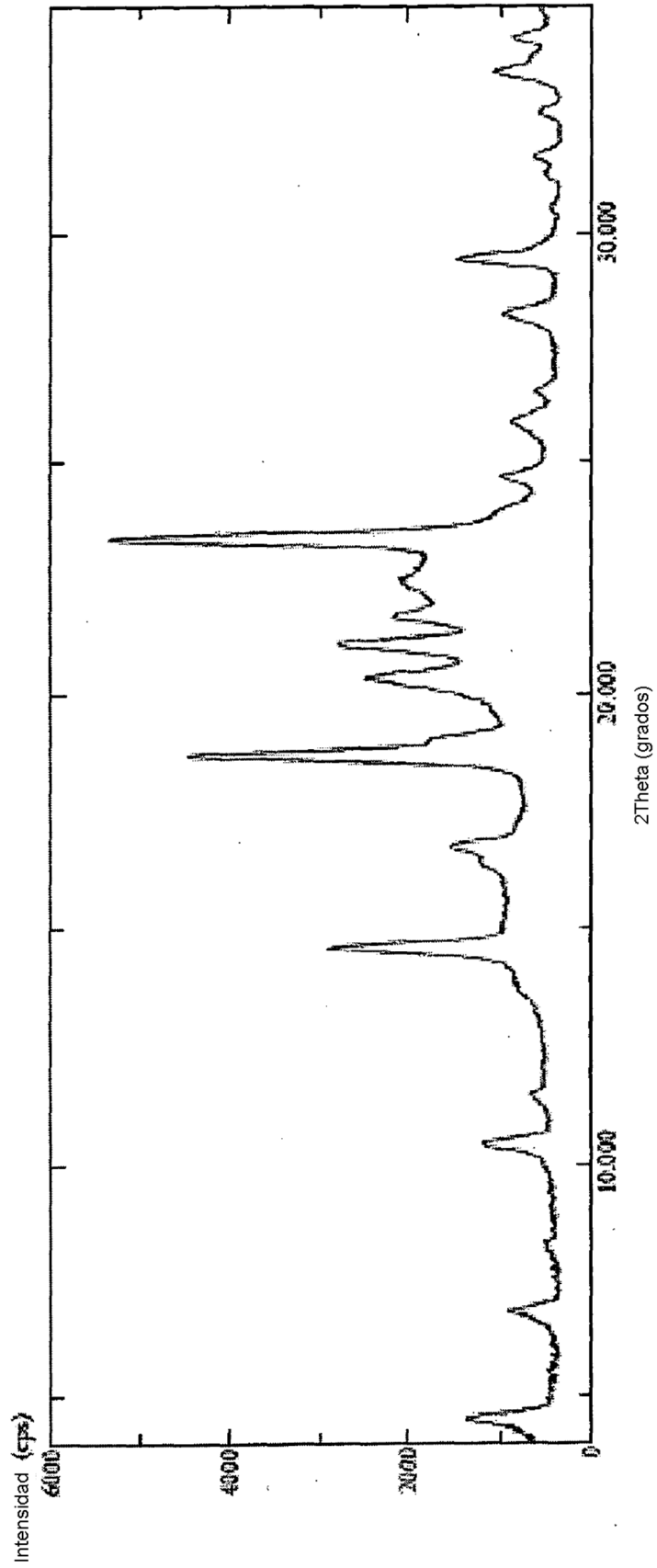


Figura 4b

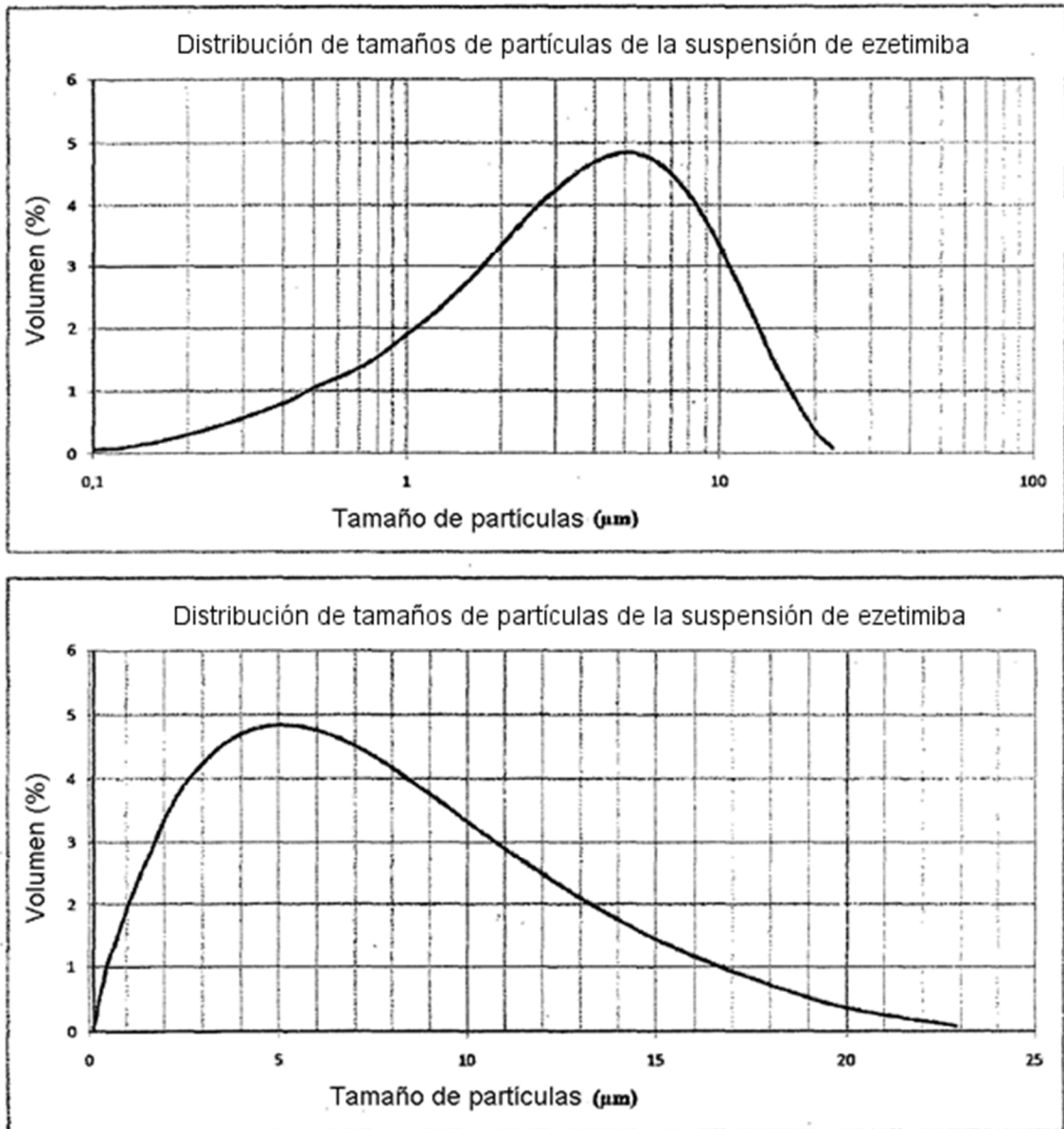


Figura 5. La distribución de tamaños de partículas de la ecetimiba microcristalina obtenida mediante el procedimiento de la presente invención (el tamaño de partículas se demuestra mediante escala lineal y logarítmica)

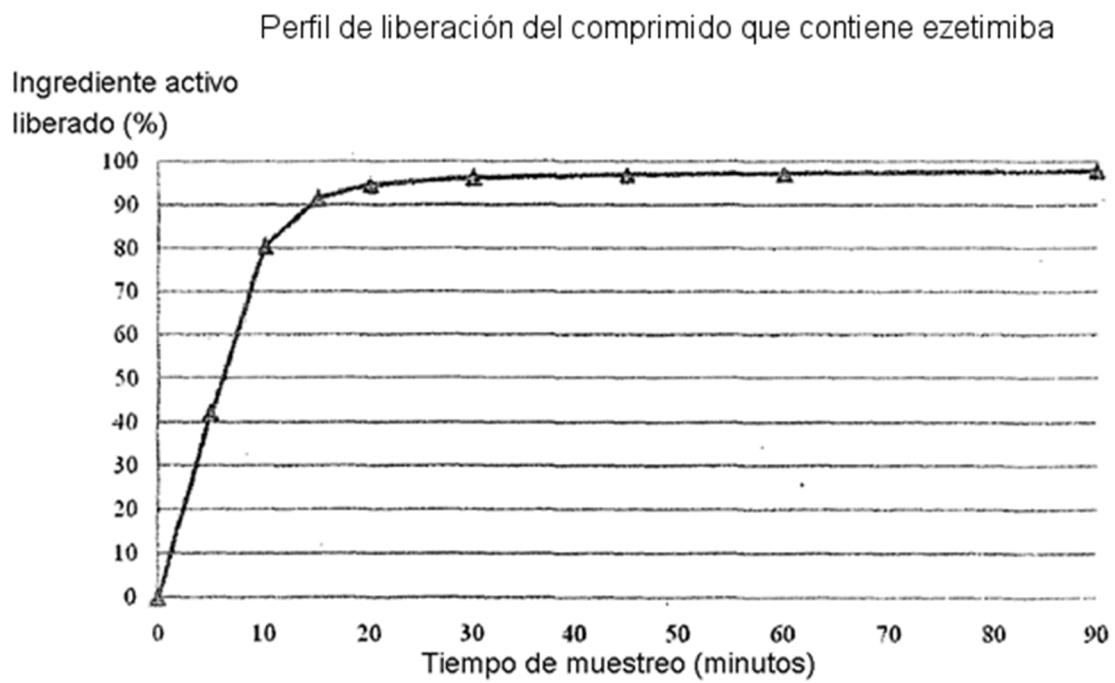


Figura 6. Perfil de liberación del comprimido que contiene ezetimiba obtenido mediante el procedimiento de la presente invención (900 ml amortiguador pH = 6,8, 50 rpm, 37°C)