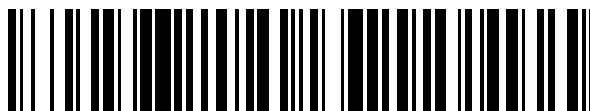


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 716**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2008** **PCT/IB2008/003199**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2009** **WO09047633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2008** **E 08837670 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 2207526**

54 Título: **Proceso para la fabricación de un producto farmacéutico que comprende ácido cítrico, óxido de magnesio, bicarbonato potásico y picosulfato sódico, composición farmacéutica que comprende gránulos obtenidos por tal proceso y productos intermedios de la misma**

30 Prioridad:

12.10.2007 EP 07254049
17.10.2007 US 980549 P
09.11.2007 CN 200710186023
01.04.2008 GB 0805953

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2018

73 Titular/es:

FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A.
(100.0%)
Chemin de la Vergognausaz 50
1162 Saint-Prex , CH

72 Inventor/es:

XU, HAIJUN y
DIAO, TIEJUN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 659 716 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

Proceso para la fabricación de un producto farmacéutico que comprende ácido cítrico, óxido de magnesio, bicarbonato potásico y picosulfato sódico, composición farmacéutica que comprende gránulos obtenidos por tal proceso y productos intermedios de la misma

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la fabricación de un producto farmacéutico, y productos intermedios resultantes del mismo.

Antecedentes de la invención

Los documentos EP0771562, US6514537 y WO03/074061 desvelan preparaciones laxantes. El documento WO2004/052289 desvela un comprimido multicapa que comprende pravastatina y aspirina. El documento DE19962251 desvela un comprimido.

Un producto farmacéutico usado para la limpieza del intestino antes de exploración radiológica, endoscopia o cirugía es actualmente comercializado con el nombre de marca registrada PICOLAX™. El producto farmacéutico es un polvo blanco que se constituye como una solución (en agua) para administración. Las propiedades requeridas son que es un laxante fuerte que es fácilmente sabroso. El producto farmacéutico incluye picosulfato sódico (PS), un laxante estimulante; y ácido cítrico anhidro (AC) y óxido de magnesio (MgO, ligero), que juntos en solución forman citrato de magnesio, un laxante osmótico con un poderoso efecto catártico. Las características del producto se conocen de "Picolax SPC", Características de Producto de Ferring, diciembre de 2003.

La forma de dosificación para administración oral es en forma de gránulos. En el presente documento, el término gránulo(s) incluye partículas sueltas (tales como partículas que podrían llamarse conjuntamente un polvo, que incluyen partículas sueltas en forma de un polvo que se conoce en la técnica como "polvo para administración por vía oral"). El producto es una mezcla física de seis materiales de partida; siendo éstos ácido cítrico (por ejemplo ácido cítrico anhidro o ácido cítrico monohidratado), óxido de magnesio (por ejemplo, óxido de magnesio ligero), bicarbonato potásico (KHCO₃), picosulfato sódico (NaPIC), sacarina sódica y aroma de naranja. Óxido de magnesio "ligero" significa, en el presente documento, óxido de magnesio que tiene un volumen aparente tal que 15 g ocupan entre 75 y 180 ml, por ejemplo, 15 g ocupan un volumen de 150 ml.

El proceso de preparación conocido de PICOLAX™ puede incluir las siguientes etapas. Se producen gránulos de óxido de magnesio y ácido cítrico mezclando los dos reactivos juntos - esto se conoce como "mezcla primaria". En otra etapa, se mezclan o combinan bicarbonato potásico, picosulfato sódico y agua para producir una "pre-mezcla" húmeda, que luego se seca. En una etapa adicional, se combinan los componentes de aroma, aroma de naranja y sacarina sódica, con la pre-mezcla y mezcla primaria. El proceso conocido tiene varios problemas asociados.

En primer lugar, los procesos de mezcla pueden producir problemas de falta de homogeneidad en los productos finales e intermedios. En un aspecto, los términos "falta de homogeneidad" y "carecen de homogeneidad", como se usa en la presente solicitud, se refieren a la falta de uniformidad del contenido de la sustancia activa - picosulfato sódico - en, por ejemplo, el producto final. También se refiere a la falta de homogeneidad en las propiedades físicas y morfológicas, tales como el tamaño de partícula (diámetro) o el intervalo o distribución de tamaños de partícula, de los productos intermedios y/o los gránulos de producto final. Los gránulos de producto intermedio son, por ejemplo, los gránulos de mezcla primaria o los gránulos de pre-mezcla.

Se ha sospechado que la homogeneidad es al menos uno de los factores críticos que aseguran la calidad y el rendimiento del producto final, y se cree que la homogeneidad del producto (y la falta de homogeneidad) se refiere a los procesos de mezcla usados. Así, en la primera etapa del proceso conocido, pueden producirse desigualdades en el tamaño y distribución de gránulos (es decir, puede surgir falta de homogeneidad) debido a las bajas propiedades de unión o propiedades de aglomeración entre las partículas de ácido cítrico y óxido de magnesio (producidas por, por ejemplo, la diferencia en las densidades de los dos materiales). Además, queda óxido de magnesio sobre el recipiente de la mezcladora, cuchillas, etc. (en vez de ser mezclado con el ácido cítrico). Así, en el proceso conocido, se incluye óxido de magnesio adicional ("excedente") en los materiales de partida para compensar las pérdidas durante el proceso de combinación. El excedente normalmente es superior al 10 %. Esto conduce a pérdidas económicas durante periodos más largos y donde se producen mayores cantidades. Adicionalmente, conllevan tiempos de procesamiento más largos, y pueden producirse cantidades poco saludables de polvo durante la mezcla.

En la etapa de pre-mezcla, la falta de homogeneidad de los gránulos resultantes puede surgir debido a la disolución de algo de bicarbonato potásico en el medio de granulación, agua, y debido a la degradación física (rotura) de las partículas durante la mezcla. Esto puede tener un efecto perjudicial sobre el producto final. Además, se requieren largos tiempos de procesamiento, y múltiples etapas, para completar esta etapa del proceso (que dura normalmente 15 a 24 horas).

Así, existe una necesidad de un proceso mejorado de fabricación.

Sumario de la invención

5 Los presentes solicitantes han desarrollado un proceso que puede aliviar algunos o todos de los problemas del proceso del estado de la técnica y, por ejemplo, proporcionan un producto mejorado y/o una reducción sustancial en el tiempo de procesamiento.

10 Se proporciona, por tanto, según un aspecto de la presente invención, un proceso para la preparación de una composición que comprende bicarbonato potásico y picosulfato sódico que comprende una etapa de aplicar (por ejemplo, pulverizar) una solución de picosulfato sódico sobre el bicarbonato potásico; y secar dicho picosulfato sódico y bicarbonato potásico.

15 Según la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) gránulos que incluyen ácido cítrico y óxido de magnesio, comprendiendo los gránulos una capa de óxido de magnesio recubierta sobre un núcleo de ácido cítrico; y (b) comprendiendo (segundos) gránulos que incluyen picosulfato sódico y bicarbonato potásico, comprendiendo los gránulos una capa de picosulfato sódico recubierta sobre un núcleo de bicarbonato potásico; y, opcionalmente, sacarina sódica y/o aroma de naranja. El (Los) gránulo(s) de producto pueden tener un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) entre 100 y 900 μm . El (Los) gránulo(s) de producto pueden tener uniformidad de contenido de picosulfato sódico de valor medio entre el 0,0559 % y el 0,068 % en peso.

20 La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse para la limpieza del intestino antes de exploración radiológica, endoscopia o cirugía. El (Los) gránulo(s) pueden tener un intervalo o distribución del tamaño de partícula (diámetro) de entre 100 y 900 μm , por ejemplo entre 150 y 875 μm , por ejemplo entre 250 y 850 μm .

Dicho(s) gránulo(s) o composición farmacéutica puede ser dispensados como sobres.

30 La uniformidad de contenido de la sustancia activa, picosulfato sódico, en el (los) gránulo(s) de producto final o composición farmacéutica pueden tener un valor medio del 0,0559 % y 0,068 % en peso (9,0 - 11,0 mg/dosis, basado en una dosis de 16,1 g de PICOLAX™).

35 Se apreciará que en el presente documento el término diámetro no pretende significar que cualquiera de las partículas y gránulos desvelados sean esféricos. Como se muestra claramente en los dibujos adjuntos, los gránulos pueden ser, por ejemplo, aproximadamente esféricos, en forma de esferas alargadas (elipsoides), etc. En el presente documento, el término tamaño (diámetro) pretende significar la distancia más corta en una línea recta que va de un lado al otro a través del punto central del gránulo (por ejemplo, esfera, esfera aproximada, esfera alargada, elipsoide).

40 El proceso de la invención puede incluir una etapa o etapas de separación (por ejemplo, procesamiento, por ejemplo, tamizado), por ejemplo, para obtener bicarbonato potásico de tamaño y/o distribución del tamaño apropiado - por ejemplo, un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) de, por ejemplo, entre 100 y 900 μm , por ejemplo entre 150 y 875 μm , por ejemplo entre 250 y 850 μm - antes de la aplicación (por ejemplo pulverización). El proceso de la invención puede incluir una etapa o etapas de separación (por ejemplo, procesamiento, por ejemplo, tamizado), por ejemplo, para obtener ácido cítrico de tamaño y/o distribución de tamaño apropiados - por ejemplo, un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) de, por ejemplo, entre 100 y 900 μm , por ejemplo entre 150 y 875 μm , por ejemplo entre 250 y 850 μm - antes de la mezcla con óxido de magnesio.

50 El proceso de la presente invención puede incluir la etapa de mezclar los gránulos recubiertos de picosulfato sódico con una mezcla seca de ácido cítrico y óxido de magnesio. La mezcla seca de ácido cítrico y óxido de magnesio puede prepararse por un proceso que comprende una etapa de mezclar en seco ácido cítrico y óxido de magnesio (por ejemplo, óxido de magnesio ligero), usando un medio para formar una mezcla homogénea de compuestos con densidades sustancialmente diferentes (tal como una mezcladora multidimensional o mezcladora tridimensional). Los medios pueden mezclarse usando un movimiento tridimensional (por ejemplo, aquél conocido como el principio de Paul Schatz). Los medios pueden mezclarse usando un movimiento tridimensional que combina un movimiento de cifra en ocho con rotación, que causa que las sustancias dentro de la mezcladora se muevan en un movimiento pulsado rítmico. Los medios pueden potenciar el proceso de aglomeración entre el ácido cítrico y el óxido de magnesio. Los medios (por ejemplo, mezcladora multidimensional o mezcladora tridimensional) pueden estar encerrados durante la mezcla, que puede prevenir el polvo o la contaminación. Los medios (por ejemplo, mezcladora multidimensional o mezcladora tridimensional) pueden mezclarse por una acción por la cual el recipiente de mezcla se agita o mueve (por ejemplo, centrifuga) con un movimiento tridimensional, en vez de usando una cuchilla o pala dentro del recipiente (como en una mezcladora planetaria convencional). El movimiento tridimensional puede reducir el daño a las partículas (y tamaño de producto inconsistente) asociado a las técnicas de mezcla convencionales - por ejemplo, producido por fuerzas de fricción entre la cuchilla o aspa y el lado del recipiente de mezcla.

65

El ácido cítrico puede cargarse, por ejemplo, en un único lote en el medio para formar una mezcla homogénea o sustancialmente homogénea de compuestos con densidades sustancialmente diferentes (tal como una mezcladora multidimensional o mezcladora tridimensional), antes de la adición de óxido de magnesio. El óxido de magnesio puede añadirse en, por ejemplo, dos a seis, por ejemplo cuatro, lotes, con mezcla entre la adición de cada lote. La adición de MgO en lotes pequeños a la cantidad completa de ácido cítrico, y la mezcla entre cada adición de un lote de MgO, puede potenciar el proceso de aglomeración entre el ácido cítrico y el óxido de magnesio, y/o la homogeneidad de la mezcla de productos, y/o reducir la pérdida de MgO.

El proceso puede incluir una etapa o etapas de separación (por ejemplo, procesamiento, por ejemplo, tamizado) por ejemplo, para obtener ácido cítrico de tamaño y/o distribución de tamaño apropiada - por ejemplo, un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) de, por ejemplo, entre 100 y 900 μm , por ejemplo, entre 150 y 875 μm , por ejemplo, entre 250 y 850 μm - antes de mezclar con óxido de magnesio. El proceso incluye opcionalmente una o más etapas de separación (por ejemplo, tamizado), por ejemplo, para obtener la composición de producto/gránulos de tamaño (diámetro) y/o distribución de tamaño apropiada.

La composición (de producto)/gránulos puede tener un tamaño de partícula (diámetro) y/o distribución del tamaño de partícula (diámetro) que es compatible con el tamaño de partícula o distribución del tamaño de partícula de la premezcla o con el producto de una etapa de aplicación (por ejemplo, pulverización) de picosulfato sódico sobre bicarbonato potásico y secado.

Se proporcionan los gránulos (a) de ácido cítrico y óxido de magnesio, que tienen un intervalo de la distribución del tamaño de partícula entre 100 y 900 μm , por ejemplo, entre 150 y 875 μm , por ejemplo, entre 250 y 850 μm . Los gránulos pueden tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que más del 85 %, por ejemplo, más del 90 %, por ejemplo, más del 92 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) entre 100 y 900 μm , por ejemplo, entre 150 y 875 μm , por ejemplo, entre 250 y 850 μm . Los gránulos pueden tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 850 μm ; y/o en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 250 μm . Los gránulos pueden tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 875 μm ; y/o en los que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 150 μm . Los gránulos pueden tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 900 μm ; y/o en los que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 100 μm . Los gránulos pueden tener un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) de, por ejemplo, entre 100 y 900 μm , por ejemplo, entre 150 y 875 μm , por ejemplo, entre 250 y 850 μm . Los gránulos pueden tener un tamaño o tamaño distribución que es compatible con la mezcla con el producto de una etapa de aplicar (por ejemplo, pulverizar) una solución de picosulfato sódico sobre bicarbonato potásico; y secar el picosulfato sódico y bicarbonato potásico (por ejemplo, etapa b). Los gránulos pueden incluir una capa de óxido de magnesio recubierta sobre el ácido cítrico.

Los gránulos (a) incluyen ácido cítrico y óxido de magnesio, comprendiendo los gránulos una capa de óxido de magnesio recubierta sobre un núcleo de ácido cítrico. El espesor de la capa de óxido de magnesio puede ser entre 2 y 15 μm , por ejemplo, entre 5 y 10 μm . Los gránulos pueden tener entre 450 y 800 μm de ancho (por ejemplo, 500 a 700 μm de ancho) en su punto más ancho [es decir, a la distancia más larga en una línea recta que pasa de un lado del gránulo al otro a través del punto central del gránulo (por ejemplo, esfera, esfera aproximada, etc.).

Como se explica anteriormente, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición que comprende bicarbonato potásico y picosulfato sódico que comprende una etapa de aplicar (por ejemplo, pulverizar) una solución de picosulfato sódico sobre el bicarbonato potásico; y secar el picosulfato sódico y bicarbonato potásico.

El bicarbonato potásico puede tener un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) de, por ejemplo, entre 100 y 900 μm , por ejemplo, entre 150 y 875 μm , por ejemplo, entre 250 y 850 μm . El proceso puede incluir una etapa o etapas de separación (por ejemplo, tamizado), por ejemplo, para obtener bicarbonato potásico de tamaño y/o distribución del tamaño apropiada - por ejemplo, un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) de, por ejemplo, entre 100 y 900 μm , por ejemplo, entre 150 y 875 μm , por ejemplo, entre 250 y 850 μm .

El picosulfato sódico puede estar en solución acuosa. La relación en peso de picosulfato sódico:agua en la solución puede estar entre 1:1 y 1:3, por ejemplo, entre 1:1,3 y 1:2,5, por ejemplo, entre 1:1,5 y 1:2. La solución de picosulfato sódico - por ejemplo, solución acuosa - puede aplicarse (por ejemplo, pulverizarse) a una tasa de 1 a 20 ml/min, preferentemente 10 a 12 ml/min.

En un ejemplo, el picosulfato sódico está en solución acuosa. La solución - por ejemplo, solución acuosa - puede aplicarse (por ejemplo, pulverizarse) sobre la superficie de, por ejemplo, gránulos o partículas de bicarbonato

potásico. La solución - por ejemplo, solución acuosa - puede aplicarse (por ejemplo, pulverizarse) como, por ejemplo, microgotas de líquido.

El bicarbonato potásico puede precalentarse (por ejemplo, antes de aplicar (por ejemplo, pulverizar) la solución de picosulfato sódico sobre el bicarbonato potásico) por ejemplo, a una temperatura de entre 30 °C y 100 °C, por ejemplo, 30 °C y 70 °C, por ejemplo, 30 °C y 50 °C. El picosulfato sódico y bicarbonato potásico pueden secarse a, por ejemplo, una temperatura de entre 30 °C y 100 °C, por ejemplo, 30 °C y 70 °C, por ejemplo, 30 °C y 50 °C, por ejemplo, 45 °C. El secado puede ser usando [por ejemplo, aplicando, por ejemplo, soplando] aire templado o caliente (por ejemplo, a una temperatura de entre 30 °C y 100 °C, por ejemplo, 30 °C y 70 °C, por ejemplo, 30 °C y 50 °C). El secado puede ser durante la aplicación (por ejemplo, pulverización), y/o inmediatamente o sustancialmente inmediatamente después de la aplicación (por ejemplo, pulverización). Puede haber una o más aplicaciones (por ejemplo, 2, 3, 4 o más) (by por ejemplo, pulverizando) de solución de picosulfato sódico, siendo el picosulfato sódico y el bicarbonato potásico secados durante o inmediatamente o sustancialmente inmediatamente después de cada aplicación (pulverización).

La aplicación (por ejemplo, pulverización) y el secado pueden realizarse, por ejemplo, en una máquina de recubrimiento de tambor, u otra máquina de recubrimiento (por ejemplo, máquina de recubrimiento de lecho fluidizado) conocida para el experto.

La aplicación (por ejemplo, pulverización) y el secado de picosulfato sódico y bicarbonato potásico pueden así ser acabado en una etapa usando la misma máquina de recubrimiento en lugar de requerir dos o más etapas separadas (mezcla, secado), y/o dos o más máquinas separadas.

El proceso puede ser auto-controlado. Así, pueden evitarse operaciones manuales, que permite nuevamente una reducción en el tiempo de proceso total.

El proceso puede incluir una etapa o etapas de separación (por ejemplo, tamizado) para obtener producto de tamaño y/o distribución del tamaño apropiada - por ejemplo, un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) de, por ejemplo, entre 100 y 900 µm, por ejemplo, entre 150 y 875 µm, por ejemplo, entre 250 y 850 µm.

La composición (de producto) que comprende bicarbonato potásico y picosulfato sódico puede tener un tamaño de partícula (diámetro) y/o distribución del tamaño de partícula (diámetro) que es compatible con el tamaño de partícula o la distribución del tamaño de partícula de la mezcla primaria o producto de la etapa de mezclar en seco ácido cítrico y óxido de magnesio. La composición (de producto) que comprende bicarbonato potásico y picosulfato sódico puede tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que más del 85 %, por ejemplo, más del 90 %, por ejemplo, más del 92 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) entre 100 y 900 µm, por ejemplo, entre 150 y 875 µm, por ejemplo, entre 250 y 850 µm. La composición (de producto) que comprende bicarbonato potásico y picosulfato sódico puede tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 850 µm; y/o en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 250 µm. La composición (de producto) que comprende bicarbonato potásico y picosulfato sódico puede tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 875 µm; y/o en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 150 µm. La composición (de producto) que comprende bicarbonato potásico y picosulfato sódico puede tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 900 µm; y/o en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 100 µm. La composición (de producto) que comprende bicarbonato potásico y picosulfato sódico puede tener un intervalo o distribución del tamaño de partícula (diámetro) de, por ejemplo, entre 100 y 900 µm, por ejemplo, entre 150 y 875 µm, por ejemplo, entre 250 y 850 µm.

El producto o composición formado aplicando (por ejemplo, pulverizando) una solución de picosulfato sódico sobre bicarbonato potásico y secando puede estar en forma de gránulos o partículas. Los gránulos o partículas pueden poseer homogeneidad mejorada.

Según la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona una composición que comprende gránulos que incluyen picosulfato sódico y bicarbonato potásico, comprendiendo los gránulos una capa de picosulfato sódico recubierta sobre un núcleo de bicarbonato potásico. Los gránulos pueden ser, por ejemplo, sustancialmente elipsoides [por ejemplo, en forma de una esfera a largada (véase, por ejemplo, la Fig. 2)]. Los gránulos pueden ser de forma sustancialmente elipsoide con la distancia más corta en una línea recta que pasa de un lado del gránulo al otro a través del punto central del gránulo que está entre 100 y 500 µm (por ejemplo, 200 u 400 µm); y/o con la distancia más larga en una línea recta que pasa de un lado (extremo) del gránulo al otro a través del punto central del gránulo que está entre 500 y 900 µm (por ejemplo, 550 y 750 µm). Los gránulos pueden tener un intervalo o distribución del tamaño de partícula (diámetro) de entre 100 y 900 µm, por ejemplo, se proporcionan entre 150 y

875 µm, por ejemplo, entre 250 y 850 µm.

- Los gránulos que comprenden una capa de picosulfato sódico recubierta sobre bicarbonato potásico pueden tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que más del 85 %, por ejemplo, más del 90 %, por ejemplo, más del 92 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) entre 100 y 900 µm, por ejemplo, entre 150 y 875 µm, por ejemplo, entre 250 y 850 µm. Los gránulos pueden tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 850 µm; y/o en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 250 µm.
- Los gránulos pueden tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 875 µm; y/o en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 150 µm. Los gránulos pueden tener una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 900 µm; y/o en la que menos del 5 %, por ejemplo, menos del 2 %, por ejemplo, menos del 1 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 100 µm. Los gránulos pueden tener un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) de, por ejemplo, entre 100 y 900 µm, por ejemplo, entre 150 y 875 µm, por ejemplo, entre 250 y 850 µm.
- La composición puede comprender además una mezcla seca de ácido cítrico y óxido de magnesio.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición según este aspecto de la invención.

- Los gránulos de pre-mezcla producidos por los métodos de la presente invención pueden poseer un contenido de uniformidad de picosulfato sódico (mg de dosis) que contribuye a la homogeneidad del producto final. La presente invención puede proporcionar una composición de producto intermedio o pre-mezcla, que comprende bicarbonato potásico y picosulfato sódico, en forma de gránulos, que tienen un contenido de uniformidad especificado de picosulfato sódico (mg de dosis) que está de acuerdo con el del (de los) gránulo(s) del producto final o composición farmacéutica (véase anteriormente) y un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) de entre 100 y 900 µm, por ejemplo, entre 150 y 875 µm, por ejemplo, entre 250 y 850 µm.

- Se apreciará que las etapas de proceso en el presente documento pueden denominarse etapa a), b), c) etc., por claridad solo; no hay requisito expreso o implícito referente a la ordenación de las etapas. Así, por ejemplo, la etapa a) de proceso puede ser completada antes, después, o sustancialmente simultáneamente con la etapa b).

Descripción detallada de la invención

- La presente invención se ilustrará ahora con referencia a los siguientes ejemplos y los dibujos adjuntos en los que **FIGURA 1** muestra las imágenes de SEM y los resultados del análisis de EDAX para los gránulos de la mezcla primaria de ácido cítrico y óxido de magnesio según una realización de la invención; y **FIGURA 2** muestra las imágenes de SEM y los resultados del análisis de EDAX para los gránulos de pre-mezcla de picosulfato sódico y bicarbonato potásico según una realización de la invención.

- El producto PICOLAX™ es una mezcla física de seis materiales de partida; siendo éstos ácido cítrico (anhidro), óxido de magnesio, ligero, bicarbonato potásico (KHCO₃), picosulfato sódico, sacarina sódica y aroma de naranja.

- En la primera etapa del proceso conocido para preparar PICOLAX™, como se trata anteriormente, se produce primero la "mezcla primaria" que comprende óxido de magnesio y ácido cítrico. Se añade óxido de magnesio adicional ("excedente") como parte de la alimentación para compensar las pérdidas durante el proceso de mezcla. En la segunda etapa, se mezclan o combinan bicarbonato potásico, picosulfato sódico y agua para producir la "pre-mezcla". Entonces se seca el gránulo de pre-mezcla. En la tercera etapa, se combinan los componentes de aroma, aroma de naranja y sacarina sódica, con la pre-mezcla y la mezcla primaria.

- Según la presente invención, en algunos aspectos, el proceso también requiere varias etapas.

La mezcla primaria

- En el proceso del estado de la técnica, se encontró que se producían desigualdades en el tamaño y la distribución de gránulos, aparentemente debido a las bajas propiedades de unión o propiedades de aglomeración entre las partículas de ácido cítrico y óxido de magnesio. El equipo del estado de la técnica empleado, que era normalmente una mezcladora de tambor o mezcladora seca planetaria, pareció fomentar la separación de los dos componentes, y la pérdida de material de partida en forma de finos, por ejemplo, de óxido de magnesio. Usando el proceso conocido, es necesario compensar regularmente las pérdidas añadiendo óxido de magnesio adicional ("excedente") en una cantidad de normalmente por encima del 10 %, que conduce a pérdidas económicas durante periodos más largos y cantidades más grandes producidas. Adicionalmente, puede conllevar largos tiempos de procesamiento, y pueden

producirse cantidades poco saludables de polvo de MgO durante la mezcla. El proceso del estado de la técnica puede producir dificultades de limpieza, y/o mal control del tamaño y distribución del gránulo producto/de partícula.

Un estadio o etapa de un aspecto de la presente invención puede implicar mezclar en seco ácido cítrico (AC) y óxido de magnesio, para producir la "mezcla primaria". A diferencia del proceso previo, puede obtenerse una mezcla mejor aglomerada mezclando el ácido cítrico y óxido de magnesio usando, por ejemplo, una mezcladora multidimensional o mezcladora tridimensional. El excedente es significativamente menos. Las mezcladoras tridimensionales son conocidas y pueden obtenerse de, por ejemplo, Laval Lab Inc., de EE.UU. El recipiente de mezcla se mueve usando un movimiento tridimensional (conocido como el principio de Paul Schatz) que combina un movimiento de cifra en ocho con rotación, que causa que las sustancias dentro de la mezcladora se muevan en un movimiento de pulsos rítmico. Este movimiento puede mezclar polvos y gránulos de diferentes pesos, tamaños y propiedades de flujo.

La mezcladora multidimensional utiliza fuerza física fuerte en ausencia de una cuchilla para mezclar materiales, en vez de un agitador de agitación mecánica (como en una mezcladora seca planetaria). Esto puede reducir el daño a las partículas (y tamaño de producto inconsistente) producido por fuerzas de fricción entre la cuchilla del agitador o pala y el lado del recipiente de mezcla. También reduce el polvo del daño a las partículas que se cree que afecta la homogeneidad del producto final, y/o la adhesión sobre la pared interna del recipiente de mezcla. Además, la limpieza es mucho más fácil debido a que solo hay que limpiar la superficie interior lisa (no hay que limpiar el agitador de agitación).

El uso de la mezcladora multidimensional o mezcladora tridimensional va acompañado de ajustes apropiados para los parámetros operacionales, tales como velocidad de rotación, tiempo de mezcla y frecuencia de adición de material.

Así, el nuevo proceso elimina o reduce significativamente los problemas encontrados en el proceso previo.

La pre-mezcla

En la segunda etapa del proceso previo, cuando se produce la pre-mezcla, el picosulfato sódico se mezcló húmedo con bicarbonato potásico. Durante la mezcla en húmedo, se disolvió una parte del bicarbonato potásico, y parte se rompió por el agitador de agitación; estas acciones produjeron exceso de polvo fino de bicarbonato potásico en la pre-mezcla después del secado. Se creyó que resultó una pérdida de homogeneidad de producto de esto, debido a que demasiadas partículas grandes o gránulos contienen menos picosulfato sódico, mientras que demasiadas partículas finas o gránulos de la mezcla secada contienen demasiado picosulfato sódico; se creyó que estos extremos afectaban la homogeneidad del producto. El proceso conocido también requirió que la mezcla húmeda se secara durante un periodo significativo. El proceso conocido también requirió varias etapas manuales con el riesgo inherente de contaminación al producto y elevados problemas de seguridad del operario.

Según uno o más aspectos de la presente invención, el proceso incluye una etapa de aplicar (por ejemplo, pulverizar) una solución de picosulfato sódico sobre el bicarbonato potásico; y secar el picosulfato sódico y bicarbonato potásico.

Puede pensarse que este proceso de mezcla es parecido a un proceso de recubrimiento. El proceso de mezcla/recubrimiento puede llevarse a cabo usando una máquina de recubrimiento de tambor automática, por ejemplo, con ajustes apropiados para los parámetros operacionales hechos para controlar el nivel de recubrimiento.

Así, la solución (por ejemplo, solución acuosa) de picosulfato sódico puede pulverizarse sobre el bicarbonato potásico; y dicho picosulfato sódico y bicarbonato potásico (es decir, los gránulos de pre-mezcla recubiertos) pueden secarse en el mismo equipo. Esto puede conducir a un tiempo de producción significativamente reducido; por ejemplo, puede producirse la "pre-mezcla" de picosulfato sódico y bicarbonato potásico en aproximadamente 3 horas [en vez de aproximadamente 15 a 24 horas usando el proceso previo].

Además, los solicitantes encontraron que puede haber una reducción significativa en la falta de homogeneidad en los gránulos producto, del siguiente modo. La solución de picosulfato sódico puede pulverizarse muy uniformemente sobre la superficie de los gránulos de KHCO_3 y secarse inmediatamente después de aplicarse (por ejemplo, pulverizarse), y puede reducirse la cantidad de polvo fino. Es menos probable que los gránulos se reduzcan, por ejemplo, rompiendo partículas/gránulos durante un proceso de tipo recubrimiento. Además, debido a que los gránulos recubiertos pueden secarse instantáneamente o sustancialmente instantáneamente, por ejemplo, con aire templado, puede reducirse significativamente el polvo fino y polvo.

Posteriormente, el proceso de la invención puede implicar mezclar sacarina sódica, aroma de naranja, parte de la mezcla primaria y la pre-mezcla, con combinación posterior con el resto de la mezcla primaria (y mezcla) para proporcionar el producto a granel homogéneo final.

Así, la invención desvelada puede proporcionar mejora significativa en una, dos, o más, etapas en el proceso de mezcla. Puede proporcionar un proceso más eficiente, de calidad y reproducibilidad mejoradas (por ejemplo, con

respecto a la uniformidad de la sustancia activa). Puede proporcionar un método con riesgo reducido de contaminación y/o pérdida de material, y/o con menos operación manual. Puede proporcionar un método que causa tiempo de proceso significativamente reducido.

- 5 El proceso según la presente invención puede mejorar la homogeneidad de los productos intermedios de las etapas de mezcla de mezcla primaria y pre-mezcla, además del producto final.

La presente invención se describe ahora con referencia a los siguientes ejemplos.

10 **Ejemplo 1 - Método**

Se tamiza bicarbonato potásico sobre tamices con tamaño de tamiz de 250 μm y 600 μm . Se pesa agua purificada y se disuelve picosulfato sódico en el agua para formar una solución de picosulfato sódico para la etapa de pre-mezcla. Se forman la solución de picosulfato sódico y bicarbonato potásico en un gránulo usando una recubridora de
15 tambor (tales recubridoras son muy conocidas en la técnica). Los gránulos de bicarbonato potásico se cargan en la recubridora, y se pulveriza una cantidad definida de solución de picosulfato sódico sobre la superficie de los gránulos durante la operación de la recubridora. Las partículas recubiertas se secan entonces por aire templado. Después del proceso de recubrimiento, se obtienen los gránulos secados de pre-mezcla de picosulfato sódico y bicarbonato potásico combinados. La Fig. 2 muestra imágenes de SEM y resultados de EDAX para un gránulo de pre-mezcla
20 preparado por este método.

Se mezclan óxido de magnesio y ácido cítrico para formar gránulos de mezcla primaria usando una mezcladora seca tridimensional. Se carga ácido cítrico en la mezcladora, y se añade óxido de magnesio, ligero. Los materiales en la mezcladora se mezclan por el método de operación usual. La Fig. 1 muestra imágenes de SEM y resultados de
25 EDAX para un gránulo de mezcla primaria preparado por este método.

Se mezclan aroma de naranja y sacarina sódica junto con la pre-mezcla y una cantidad conocida de mezcla primaria para formar una mezcla de aroma. La mezcla de aroma se combina entonces con el resto de la mezcla primaria y se mezcla. El polvo de la mezcla final combinado se carga en sobre de aluminio y se envasa en cajas de cartón,
30 usando métodos conocidos en la técnica.

Se observa que el experto entendería fácilmente la cantidad de cantidades de reactivo, etc., que van a usarse (por ejemplo, en un proceso de producción a gran escala) dependiendo de la cantidad de producto deseada.

35 **Ejemplo 2 - Formulaciones**

Las siguientes formulaciones se hicieron por el método descrito anteriormente. Cada sobre de aluminio contiene los siguientes componentes.

Reactivo	Ejemplo 2a	Ejemplo 2b (sobre de 16,1 g)	Ejemplo 2c
Picosulfato sódico	9 mg	10 mg	11 mg
Hidrogenocarbonato de potasio	0,45 g	0,5 g	0,55 g
Óxido de magnesio, ligero	3,15 g	3,5 g	3,85 g
Ácido cítrico	10,8 g	12 g	13,2
Sacarina sódica	54 mg	60 mg	66 mg
Aroma de naranja*	54 mg	60 mg	66 mg
* aroma de naranja secado por pulverización natural que incluye hidroxianisol butilado			

40

Ejemplo 3 – Imágenes de SEM y resultados del análisis de EDAX

Se tomaron imágenes de SEM y EDAX en Electron Microscope Lab en Instrumentation Analysis and Research Centre, Sun Yat-sen University, China.

45

La **FIGURA 1** muestra imágenes de SEM y resultados del análisis de EDAX para un gránulo de mezcla primaria de ácido cítrico y óxido de magnesio según una realización de la invención, preparado por el método del Ejemplo 1.

Estas imágenes muestran que el elemento MgO se encuentra sobre la envuelta externa del gránulo. La foto en blanco y negro (Imagen de electrón 1) muestra un gránulo aproximadamente esférico, que ha sido cortado en un plano para mostrar el núcleo del gránulo y la envuelta. La otra foto (Mg Ka 1_2) muestra la posición del elemento Mg (los puntos más brillantes/más blancos). Comparando las dos fotos es evidente de la sección recortada que el núcleo del gránulo tiene muy poco elemento MgO (siendo la cantidad traza debida a la contaminación durante el corte de la muestra en el proceso de preparación para EDAX), mientras que la envuelta incluye una gran cantidad de
50 MgO. El espectro suma muestra la suma del elemento MgO sobre la superficie del gránulo (la sección cortada y la
55

envuelta).

Además, la foto en blanco y negro muestra claramente que el gránulo tiene un núcleo de cristal de ácido cítrico y una envuelta blanca de MgO. Puede calcularse a partir de la foto en blanco y negro (por ejemplo, usando una regla) que el espesor de capa de la envuelta de MgO es 5-10 μm .

La **FIGURA 2** muestra imágenes de SEM y resultados del análisis de EDAX para un gránulo de pre-mezcla de picosulfato sódico y bicarbonato potásico según una realización de la invención, preparado por el método del Ejemplo 1.

Las imágenes muestran que el elemento S (es decir, picosulfato sódico) es claramente detectado sobre la envoltura y el elemento K (es decir, bicarbonato potásico) es claramente detectado sobre el núcleo. La foto en blanco y negro (Imagen de electrón 1) muestra un gránulo de pre-mezcla que ha sido cortado para mostrar el núcleo del gránulo y la envoltura del gránulo. La foto S Ka 1 muestra la posición del elemento S sobre el gránulo (puntos). Es evidente que la mayoría del elemento S ocupa la envoltura; la poca cantidad de elemento S sobre el plano en sección cortada es contaminación producida por la operación de corte en el proceso de preparación de muestras para EDAX. La foto K Ka 1 muestra la posición del elemento K sobre / en el gránulo (puntos); puede observarse que el plano en sección cortada (el núcleo del gránulo) tiene más del elemento K que la envoltura. K Ka 1 y S Ka 1 confirman que la envoltura incluye tanto el elemento K como S, que indica que la capa de picosulfato sódico es muy fina (debido a que su cantidad es muy baja - solo el 2 % según esta formulación de pre-mezcla).

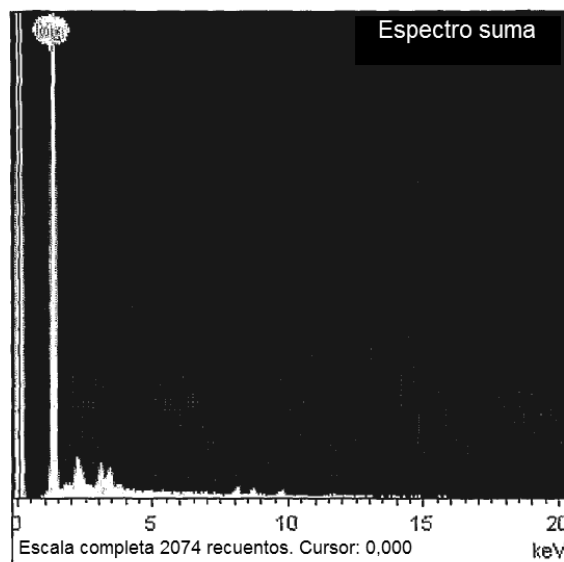
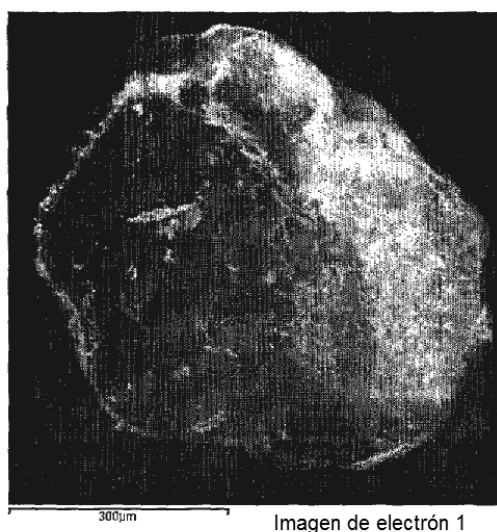
La foto en blanco y negro muestra claramente que el gránulo tiene un núcleo (de cristal) de bicarbonato potásico y una envoltura (blanca) de picosulfato sódico. El gránulo puede describirse como sustancialmente elipsoide.

REIVINDICACIONES

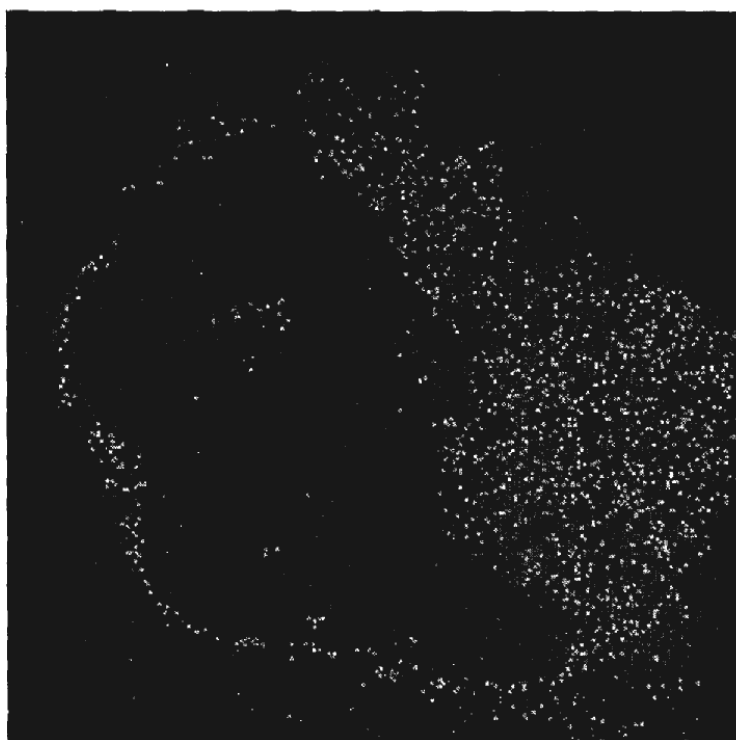
1. Una composición que comprende gránulos que incluyen picosulfato sódico y bicarbonato potásico, comprendiendo los gránulos una capa de picosulfato sódico recubierta sobre un núcleo de bicarbonato potásico.
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que los gránulos tienen un intervalo o distribución del tamaño de partícula (diámetro) entre 100 μm y 900 μm .
3. Una composición según la reivindicación 1, en la que los gránulos tienen una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que más del 85 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) entre 100 μm y 900 μm .
4. Una composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en la que los gránulos tienen una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 900 μm ; y/o en la que menos del 5 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 100 μm .
5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además una mezcla seca de ácido cítrico y óxido de magnesio.
6. Una composición farmacéutica que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Una composición farmacéutica que comprende (a) gránulos que incluyen ácido cítrico y óxido de magnesio, comprendiendo los gránulos una capa de óxido de magnesio recubierta sobre un núcleo de ácido cítrico; y (b) gránulos que incluyen picosulfato sódico y bicarbonato potásico, comprendiendo los gránulos una capa de picosulfato sódico recubierta sobre un núcleo de bicarbonato potásico.
8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el espesor de la capa de óxido de magnesio es 2 a 15 μm .
9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7 u 8, en la que el espesor de la capa de óxido de magnesio es 5 a 10 μm .
10. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que los gránulos (a) tienen entre 450 y 800 μm de ancho en su punto más ancho.
11. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la que los gránulos (a) tienen un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) entre 100 μm y 900 μm .
12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en la que los gránulos (a) tienen una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que más del 85 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) entre 100 μm y 900 μm .
13. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en la que los gránulos (a) tienen una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 900 μm ; y/o en la que menos del 5 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 100 μm .
14. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 que comprende además sacarina sódica y/o aroma de naranja.
15. Un proceso para la preparación de una composición que comprende bicarbonato potásico y picosulfato sódico que comprende una etapa de aplicar (por ejemplo, pulverizar) una solución de picosulfato sódico sobre el bicarbonato potásico; y secar el picosulfato sódico y bicarbonato potásico.
16. Un proceso según la reivindicación 15, en el que el bicarbonato potásico se precalienta antes de aplicar (por ejemplo, pulverizar) la solución de picosulfato sódico sobre el bicarbonato potásico.
17. Un proceso según la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en el que el picosulfato sódico y bicarbonato potásico se secan a una temperatura de entre 30 $^{\circ}\text{C}$ y 100 $^{\circ}\text{C}$.
18. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que el secado es durante la aplicación (por ejemplo, pulverización), y/o inmediatamente o sustancialmente inmediatamente después de la aplicación (por ejemplo, pulverización).

19. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en el que hay dos o más aplicaciones de solución de picosulfato sódico, siendo el picosulfato sódico y el bicarbonato potásico secados durante o inmediatamente o sustancialmente inmediatamente después de cada aplicación.
- 5 20. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en el que el producto o composición formado aplicando (por ejemplo, pulverizando) una solución de picosulfato sódico sobre bicarbonato potásico y secando está en forma de gránulos o partículas.
- 10 21. Un proceso según la reivindicación 20, en el que los gránulos o partículas tienen una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que más del 85 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) entre 100 μm y 900 μm .
- 15 22. Un proceso según la reivindicación 20 o 21, en el que los gránulos o partículas tienen una distribución del tamaño de partícula (diámetro) en la que menos del 5 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de más de 900 μm ; y/o en la que menos del 5 % de las partículas tienen un tamaño de partícula (diámetro) de menos de 100 μm .
- 20 23. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, en el que el picosulfato sódico está en solución acuosa.
24. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el bicarbonato potásico tiene un intervalo del tamaño de partícula (diámetro) de entre 100 μm y 900 μm .
- 25 25. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23 que comprende además una etapa de mezclar los gránulos recubiertos de picosulfato sódico con una mezcla seca de ácido cítrico y óxido de magnesio y opcionalmente al menos una de sacarina sódica y aroma de naranja.

FIGURA 1

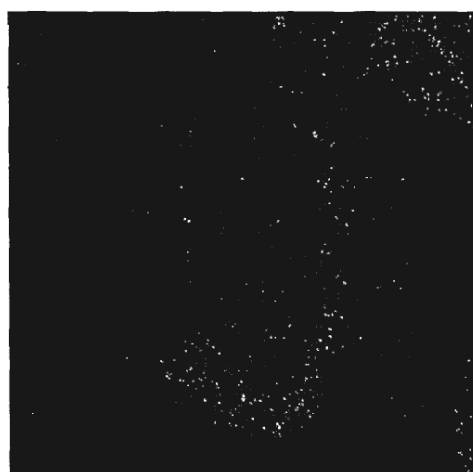
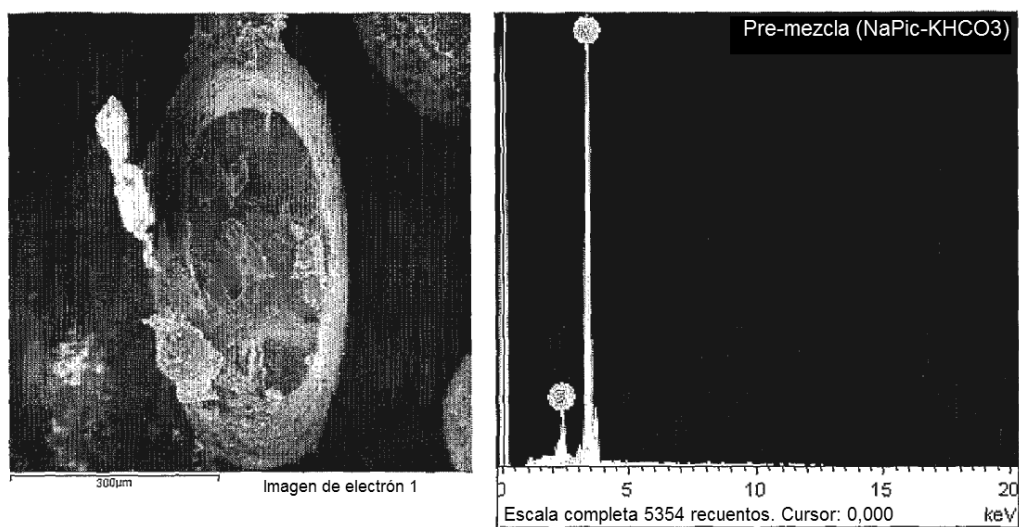


15

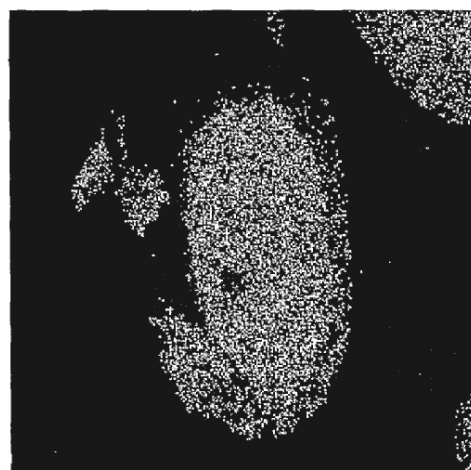


Mg Ka1_2

FIGURA 2



S Ka1



K Ka1