

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 662 698**

(51) Int. Cl.:

**A61K 47/04** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 31/375** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2010 PCT/US2010/055068**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11056775**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2010 E 10828966 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2496261**

---

(54) Título: **Composiciones de celulosa microcristalina y fosfato de calcio útiles como excipientes farmacéuticos**

(30) Prioridad:

**05.11.2009 US 258391 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.04.2018**

(73) Titular/es:

**FMC CORPORATION (100.0%)**  
1735 Market Street  
Philadelphia, PA 19103, US

(72) Inventor/es:

**THORENS, GREGORY;**  
**LECLERCQ, BRUNO y**  
**RUSZKAY, THOMAS**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 662 698 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

Composiciones de celulosa microcristalina y fosfato de calcio útiles como excipientes farmacéuticos

### Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones particuladas útiles como excipientes en formulaciones farmacéuticas y materiales granulados y formas de dosificación sólidas que contienen tales excipientes y principios farmacéuticos activos tal como se define por las reivindicaciones.

### Descripción de la técnica relacionada

Las dosificaciones diferenciadas de composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral se administran de manera conveniente como formas de dosificación sólidas, normalmente comprimidos. Además del componente o componentes terapéutico(s) (denominados con frecuencia "principios activos", "principios farmacéuticos activos" o "API"), el comprimido comprende materiales farmacéuticamente aceptables, conocidos como excipientes, que no son activos y no proporcionan un efecto terapéutico, pero que se añaden a la formulación de comprimido para conferir propiedades específicas no relacionadas con la actividad del principio activo.

Hay tres métodos generales de preparación de comprimidos: (1) compresión directa; (2) granulación en seco; y (3) granulación en húmedo. En la compresión directa, el/los material(es) en polvo que van a incluirse en el comprimido (incluyendo el principio activo y los excipientes) se combinan entre sí y se comprimen directamente sin procesamiento intermedio, tal como granulación. Aunque la compresión directa es el procedimiento de fabricación más eficaz y favorable para la producción de formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos, muchas formulaciones de comprimido no pueden procesarse usando compresión directa debido a determinadas propiedades de las formulaciones tales como flujo bajo o densidad aparente baja. Por ejemplo, las propiedades de flujo bajo pueden dar como resultado varianzas inaceptablemente altas en las dosificaciones de fármacos de un comprimido a otro.

Pueden usarse procedimientos de granulación cuando el flujo bajo o la densidad aparente baja de la mezcla por compresión directa impide la preparación de comprimidos mediante compresión directa. La granulación también mejora la uniformidad del contenido del principio activo, y reduce la generación de polvo. La granulación en seco incluye mezclar los componentes (que pueden incluir el principio activo así como uno o más excipientes tales como aglutinantes, cargas, disgregantes o lubricantes), someter la mezcla a precompresión o compactación con rodillo, tamizar en seco o moler hasta obtener un material granulado seco grueso y comprimir los gránulos. Los gránulos pueden combinarse con uno o más excipientes adicionales (aglutinante, disgregante, lubricante, etc.) antes de la recompactación. El procedimiento de granulación en húmedo incluye mezclar algunos o todos los componentes y añadir después agua a los polvos mezclados (alternativamente, uno o más de los componentes, particularmente un aglutinante, puede(n) estar en suspensión o disolución cuando se combina(n) con los otros componentes). La masa húmeda resultante se tamiza, se seca, opcionalmente se combina con uno o más excipientes adicionales tales como lubricante, aglutinante, carga o disgregante, y se comprime para dar lugar a comprimidos.

En la granulación en seco, los componentes del comprimido no se exponen a la humedad, los disolventes ni el calor. Por tanto, la granulación en seco puede usarse para procesar principios activos sensibles a la humedad, los disolventes y/o el calor. La granulación en seco puede llevarse a cabo mediante precompresión o mediante compactación con rodillo. La precompresión es un procedimiento de compresión doble. El material que va a prepararse como comprimidos se comprime para dar una gran masa comprimida o "masa precomprimida", que se muele para dar un material granulado, convirtiéndose entonces el material granulado en comprimidos mediante un segundo procedimiento de compresión. Puesto que la precompresión es un procedimiento lento y caro, la compactación con rodillo se ha convertido en el método de elección para la granulación en seco. La compactación con rodillo tiene todos los beneficios de un procedimiento de granulación, tales como uniformidad de contenido y comportamiento de flujo de materia mejorado. Además, la compactación con rodillo es de alto volumen y más económica de operar que la granulación en húmedo.

Durante el procedimiento de compactación con rodillo, al menos una parte de la formulación de comprimido (la "formulación de material granulado") se compacta y se densifica mediante dos rodillos de alta presión contrarrotatorios, y el material resultante se muele para dar un tamaño uniforme. El material granulado resultante puede prepararse en comprimidos posteriormente con o sin excipientes adicionales para formar comprimidos. El comprimido se forma actuando con presión sobre la formulación de comprimido en un troquel en una prensa de comprimidos. Una prensa de comprimidos incluye un punzón inferior que encaja en un troquel de la parte inferior y un punzón superior que tiene una conformación y dimensión correspondientes, que entra en la cavidad del troquel de la parte superior una vez que la formulación de comprimido llena la cavidad del troquel. El comprimido se forma mediante la presión aplicada a la formulación de comprimido en el troquel mediante los punzones inferior y superior.

Debido a sus características de compatibilidad inherentes, la celulosa microcristalina (MCC) encuentra un amplio uso como excipiente en formulaciones farmacéuticas.

También se obtienen buenas propiedades de unión y disgregación cuando se usa MCC en formulaciones de comprimido.

La formación de comprimidos mediante compactación con rodillo seguido por la preparación de comprimidos incluye dos etapas de compactación. Sin embargo, tras la primera etapa de compactación, el material granulado de MCC 5 puede tener compactibilidad insuficiente para la segunda etapa de compactación, es decir, de preparación de comprimidos. Por tanto existe la necesidad de aglutinantes que contengan celulosa microcristalina que puedan usarse para preparar formas de dosificación sólidas mediante procedimientos que impliquen múltiples etapas de compactación tales como compactación con rodillo y preparación de comprimidos, o precompresión. El aglutinante 10 debe tener compactibilidad suficiente para la segunda etapa de compactación. Desgraciadamente, obtener una recompactabilidad adecuada ha demostrado ser difícil de lograr.

Un artículo de Fuji Chemical, con fecha de 14 de mayo de 2014 resume el sistema Fuji F-MELT®, tal como se describe en la patente japonesa con n.º de patente 3841804 que corresponde a la patente estadounidense 15 7.838.033 (Tanaka *et al*). Este artículo se refiere a una composición útil para la producción de comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal. Esta composición se basa en la dispersión de materiales activos en un complejo de manitol/xilitol.

El documento US 2002/0010127 se refiere a formulaciones de liberación controlada de un opioide que incluyen un antagonista de opioide para atenuar los efectos secundarios.

El documento US 2005/075335 A1 se refiere a formulaciones de comprimido del principio activo SB-207266-A en el que los componentes se combinan en seco en una mezcladora antes de compactarse por rodillo.

20 El documento US 2009/215744 A1 se refiere a formulaciones sólidas de 11-piperazin-1-ildibenzo[b,f]tiazepina y la producción de estas formulaciones en las que los componentes se mezclan todos ellos con agua en un granulador para formar gránulos.

#### Breve sumario de la invención

25 La invención proporciona una composición coprocesada útil como excipiente farmacéutico que comprende partículas de al menos un fosfato de calcio y partículas de celulosa microcristalina (la composición a continuación en el presente documento se denomina en ocasiones "el producto particulado de la invención") tal como se define por las reivindicaciones. El término "coprocesado" tal como se usa en esta memoria descriptiva se refiere al procesamiento físico del fosfato de calcio con celulosa microcristalina de manera que confiere características físicas mejoradas a la mezcla coprocesada, no mostradas ni por la celulosa microcristalina ni por el fosfato de calcio solo o ni por 30 combinaciones sencillas o mezclas secas de celulosa microcristalina y fosfato de calcio. Un coprocesamiento de este tipo puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el mezclado de los dos componentes dispersos en un medio acuoso, seguido por secado para recuperar la composición coprocesada.

35 Según la presente invención, se proporciona una composición de materia útil como excipiente farmacéutico mediante celulosa microcristalina y fosfato de calcio coprocesados particulados, estando presentes los dos componentes en una realización en una razón en peso de desde aproximadamente 85:15 hasta aproximadamente 55:45 de celulosa microcristalina:fosfato de calcio. La celulosa microcristalina y el fosfato de calcio se asocian íntimamente en el producto particulado de la invención y pueden estar presentes como aglomerados de los dos componentes. Por ejemplo, al menos una parte de las partículas de fosfato de calcio pueden estar integrada dentro de los poros de las partículas de celulosa microcristalina. El producto particulado de la invención puede 40 obtenerse formando una suspensión acuosa de los dos componentes y luego secando la suspensión.

45 La celulosa microcristalina y el fosfato de calcio dibásico se han usado con frecuencia como componentes individuales en forma de combinaciones secas físicas en procedimientos de granulación en seco (es decir, precompresión o compactación con rodillo). Sin embargo, ahora se ha descubierto inesperadamente que un producto particulado producido mediante un procedimiento de coprocesamiento de suspensión acuosa y cosecado según la presente invención muestra rendimiento sinérgico en comparación con combinaciones secas físicas análogas de los mismos componentes. Se mejoran tanto la compactabilidad (la producción de masas precompresadas o cintas en un compactador) como la recompactabilidad (la producción de comprimidos en una prensa de preparación de comprimidos usando un material granulado obtenido de una compactación inicial). Es decir, a una presión de compactación dada, una cinta o comprimido producido usando el producto particulado de la invención tiene una resistencia a la tracción mayor que una cinta o comprimido análogo producido usando un excipiente que es una combinación seca física de celulosa microcristalina y fosfato de calcio. Alternativamente, para 50 lograr una resistencia a la tracción deseada en una cinta o comprimido, se necesita una presión de compactación menor cuando se usa el producto particulado de la invención en lugar de una combinación física seca análoga de celulosa microcristalina y fosfato de calcio. La funcionalidad potenciada del producto particulado de la invención proporciona cintas o masas precompresadas compactadas por rodillo fuertes, lo que permite la compactación con rodillo satisfactoria de principios farmacéuticos activos de otro modo escasamente compactables. La necesidad de 55 usar excipientes extragranulares se reduce o se evita totalmente debido a las características de recompactación mejoradas del producto particulado proporcionado por la presente invención.

Por tanto, en una realización de la invención, se preparan gránulos mediante la compactación con rodillo de una mezcla seca que comprende el producto particulado de la invención y al menos un principio farmacéutico activo (API), que opcionalmente también comprende al menos un disgregante y/o al menos un lubricante y/o al menos una carga, y la trituración (molienda) de la cinta compactada resultante para producir gránulos. Los gránulos se compactan entonces para formar comprimidos u otras formas de dosificación sólidas. Alternativamente, los gránulos también pueden usarse como tales (sin compactarse) en sobres o cápsulas duras, por ejemplo.

Adicionalmente, se proporciona una composición útil como excipiente farmacéutico que comprende aglomerados particulados secados, en la que los aglomerados se obtienen formando una suspensión acuosa bien dispersa de celulosa microcristalina particulada y al menos un fosfato de calcio particulado y secando la suspensión acuosa.

10 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición útil como excipiente farmacéutico, que comprende:

- a) formar una suspensión acuosa bien dispersa de celulosa microcristalina y al menos un fosfato de calcio; y
- b) secar la suspensión acuosa retirando agua de la misma para producir un producto particulado.

15 Aún en otro aspecto, se proporciona una formulación de material granulado o comprimido que comprende al menos un principio activo (es decir, un API) y un producto particulado obtenido mediante un procedimiento que comprende:

- a) formar una suspensión acuosa bien dispersa de celulosa microcristalina y al menos un fosfato de calcio; y
- b) secar la suspensión acuosa retirando agua de la misma para producir un producto particulado.

Todavía otro aspecto de la invención proporciona un método para obtener un material granulado, en el que el método comprende las etapas de:

20 a) aplicar presión a una formulación de material granulado para formar un material compacto; y

b) moler el material compacto para formar un material granulado;

en el que la formulación de material granulado comprende al menos un principio activo (es decir, un API) y un producto particulado obtenido mediante un procedimiento que comprende:

- a) formar una suspensión acuosa bien dispersa de celulosa microcristalina y al menos un fosfato de calcio; y
- b) secar la suspensión acuosa retirando agua de la misma para producir un producto particulado.

25 El material granulado así obtenido puede recompactarse para proporcionar una forma de dosificación sólida tal como un comprimido.

30 La invención proporciona además una forma de dosificación sólida que comprende un producto particulado, al menos un principio activo, y, opcionalmente, al menos un excipiente adicional (por ejemplo, una carga, aglutinante, lubricante, disgregante y/o deslizante) en forma de un comprimido compactado, en el que el producto particulado se obtiene mediante un procedimiento que comprende:

- a) formar una suspensión acuosa bien dispersa de celulosa microcristalina particulada y al menos un fosfato de calcio; y
- b) secar la suspensión acuosa retirando agua de la misma.

35 El producto particulado de la invención puede proporcionar uno o más de los siguientes beneficios o ventajas cuando se utiliza como excipiente farmacéutico. Puede reducirse o eliminarse completamente la necesidad de usar múltiples excipientes diferentes o de introducir partes del mismo excipiente en puntos diferentes en un procedimiento de granulación/preparación de comprimidos, simplificando de ese modo tales procedimientos, reduciendo los costes de fabricación y/o mejorando el control de calidad. Un material compactado preparado usando el producto

40 particulado de la invención puede mostrar una tendencia disminuida a generar finos cuando se muele y se tamiza para dar un material granulado; esto puede minimizar los residuos y/o evitar la necesidad de recircular partículas que son demasiado pequeñas para utilizarse en una etapa posterior de preparación de comprimidos. De manera similar, los comprimidos que contiene el producto particulado de la invención pueden tener friabilidad reducida en comparación con comprimidos preparados usando otros aglutinantes (por ejemplo, combinaciones físicas de partículas de celulosa microcristalina y fosfato de calcio). Los comprimidos por tanto pueden presentar resistencia

45 potenciada a la manipulación física, ayudando a garantizar que tales comprimidos están intactos y no están dañados cuando llegan al consumidor. Además, puesto que una formulación de preparación de comprimidos que contiene el producto particulado de la invención puede usar una presión de compactación menor para lograr una resistencia a la tracción deseada, puede conseguirse menos desgaste de los equipos de preparación de comprimidos. Además,

50 pueden obtenerse rendimientos mejorados, ya que habrá menos comprimidos que no cumplan los requisitos mínimos de resistencia a la tracción.

**Descripción de los dibujos**

- La figura 1 es un gráfico que compara la compactibilidad de formulaciones que contienen vitamina C, estearato de magnesio y diversos excipientes.
- 5 La figura 2 es un gráfico que compara la recompactibilidad de formulaciones que contienen vitamina C, estearato de magnesio y diversos excipientes.
- La figura 3 es un diagrama que compara la recompactibilidad de formulaciones que contienen vitamina C, estearato de magnesio y diversos excipientes a una presión de preparación de comprimidos dada.
- 10 La figura 4 es un gráfico que compara la recompactibilidad de formulaciones que contienen vitamina C, estearato de magnesio y excipientes coprocesados que contienen diferentes proporciones de fosfato de calcio dibásico anhídrico y celulosa microcristalina.
- La figura 5 es un gráfico que compara el efecto de la proporción de fosfato de calcio dibásico anhídrico en un excipiente coprocesado sobre la recompactibilidad de una formulación que contiene vitamina C, estearato de magnesio y el excipiente.
- 15 La figura 6 es un gráfico que compara el efecto de la proporción de fosfato de calcio dibásico anhídrico en diferentes excipientes coprocesados sobre la recompactibilidad de una formulación que contiene vitamina C, estearato de magnesio y los excipientes.
- La figura 7 es un gráfico que muestra el efecto de variar el tipo de celulosa microcristalina usado para preparar un excipiente coprocesado sobre la recompactibilidad de una formulación que contiene vitamina C, estearato de magnesio y el excipiente coprocesado.
- 20 La figura 8 es un gráfico que muestra el efecto del tamaño de partícula de celulosa microcristalina sobre la recompactibilidad de una formulación que contiene vitamina C, estearato de magnesio y un excipiente coprocesado preparado usando fosfato de calcio dibásico anhídrico y celulosa microcristalina.
- La figura 9 es un gráfico que muestra el efecto de diferentes calidades de fosfato de calcio dibásico sobre la recompactibilidad de una formulación que contiene vitamina C, estearato de magnesio y un excipiente coprocesado preparado usando fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina.
- 25 La figura 10 es un gráfico que muestra el efecto del tamaño de partícula del fosfato de calcio dibásico sobre la recompactibilidad de una formulación que contiene vitamina C, estearato de magnesio y un excipiente coprocesado preparado usando fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina.
- La figuras 11 y 12 son gráficos que muestran la influencia del tamaño de partícula del producto particulado según la invención sobre el rendimiento de recompactibilidad de gránulos preparados usando el producto particulado.
- 30 La figura 13 es un gráfico que muestra la reproducibilidad de un lote a otro en el rendimiento de recompactibilidad de gránulos preparados con producto particulado coprocesado según la invención.
- La figuras 14 y 15 son gráficos que comparan el rendimiento de recompactibilidad de gránulos preparados usando producto particulado coprocesado según la invención con el rendimiento de gránulos preparados usando combinaciones físicas correspondientes de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico.
- 35 La figura 16 es un gráfico que compara el rendimiento de recompactibilidad de gránulos preparados usando diversos excipientes.
- La figura 17 es un gráfico que muestra la recompactibilidad de formulaciones de material granulado preparadas usando productos particulados coprocesados según la invención, tanto con como sin un disgregante.
- 40 La figuras 18-20 son gráficos que comparan el rendimiento de recompactibilidad de gránulos preparados usando diversos excipientes.

Todas las figuras se describen en más detalle en la sección de ejemplos.

**Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención**

45 El producto particulado de la invención es preferiblemente un material secado por pulverización. El tamaño de partícula del producto particulado debe ser de manera que sustancialmente todas las partículas tengan un tamaño de partícula de menos de un tamiz de n.º 60 (250  $\mu\text{m}$ ) y preferiblemente que tengan un tamaño medio de partícula en el intervalo de desde 20  $\mu\text{m}$  hasta 150  $\mu\text{m}$ .

El producto particulado puede prepararse ventajosamente formando una suspensión acuosa bien dispersa de celulosa microcristalina y fosfato de calcio, ambos presentes en forma particulada. Las cantidades de cada

componente, en un aspecto de la invención, se seleccionan para proporcionar una razón de componentes en el intervalo de desde 85:15 hasta 55:45 (en una base en peso) de celulosa microcristalina:fosfato de calcio para el producto particulado. La suspensión acuosa se seca retirando agua de la misma, para producir el producto particulado de la invención.

5 La suspensión bien dispersa acuosa de los dos componentes se forma preferiblemente introduciendo celulosa microcristalina y fosfato de calcio en un medio acuoso en cantidades que producen una suspensión relativamente concentrada de al menos el 10% en peso pero no más del 40% en peso de sólidos. No se cree que el orden de adición de los componentes sea particularmente crítico. Preferiblemente, la suspensión permanece líquida (no pastosa), fluyendo libremente, y de viscosidad relativamente baja. En diversas realizaciones de la invención, la viscosidad de la suspensión es no mayor de aproximadamente 40.000 cps, no mayor de aproximadamente 10.000 cps, o no mayor de aproximadamente 5000 cps. La suspensión acuosa preferiblemente se seca mediante secado por pulverización para producir el producto particulado.

10 El producto particulado de esta invención contiene dos componentes esenciales, celulosa microcristalina y fosfato de calcio. Los dos componentes preferiblemente están presentes en el producto en una razón en peso en el intervalo de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 50:50, o de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 55:45, o de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 60:40 de celulosa microcristalina:fosfato de calcio, aunque otras razones también pueden proporcionar un rendimiento satisfactorio dependiendo de la elección particular de componentes, el tamaño de partícula, etc.

15 En un aspecto de la invención, la celulosa microcristalina y el fosfato de calcio son los únicos constituyentes del producto particulado. Sin embargo, también pueden incorporarse uno o más de otros componentes en el producto particulado durante su preparación. Estos están presentes habitualmente en cantidades relativamente pequeñas, representando menos del 30%, y preferiblemente menos del 20%, del peso del producto particulado total. Tales aditivos pueden incorporarse para facilitar el procedimiento de coprocesamiento, particularmente durante la etapa de secado, o para proporcionar propiedades potenciadas para el producto particulado en su uso como excipiente farmacéutico. Ejemplos de aditivos en estas categorías son aglutinantes, por ejemplo, gomas solubles en agua como hidroxipropilmetylcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc.; lubricantes, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de cadena larga o sales de los mismos como los ácidos palmítico y esteárico; y dispersantes como carboximetylcelulosa reticulada, almidón, etc. En una realización de la invención, el producto particulado está compuesto por de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 15% en peso de un aglutinante soluble en agua tal como metilcelulosa.

20 El producto particulado de esta invención posee atributos de rendimiento deseables que no se muestran con la combinación en seco correspondiente de partículas de celulosa microcristalina y partículas de fosfato de calcio. El mecanismo que se produce durante el procedimiento de coprocesamiento según esta invención no se entiende completamente, pero parece que produce un producto particulado en el que los dos componentes esenciales están en asociación íntima entre sí. Esta asociación o mezcla íntima de celulosa microcristalina y fosfato de calcio no puede lograrse a través de la simple combinación en seco de estos materiales o incluso de la combinación en húmedo como una pasta.

25 Esta asociación íntima de los dos componentes se manifiesta en el aspecto de las partículas aglomeradas, que contienen tanto celulosa microcristalina como fosfato de calcio, que resultan tras el secado de la suspensión. Se cree que al menos una parte de las partículas de fosfato de calcio puede estar integrada dentro de los poros de las partículas de celulosa microcristalina. En general, será deseable que el tamaño medio de partícula de la celulosa microcristalina sea mayor que el tamaño medio de partícula del fosfato de calcio. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el tamaño medio de partícula de la celulosa microcristalina será al menos dos, tres, cuatro o cinco veces mayor que el tamaño medio de partícula del fosfato de calcio.

30 35 40 45 50 A continuación se describirán en detalle diversas características del producto particulado, por ejemplo, su tamaño de partícula, contenido en humedad, densidad aparente, en el contexto del procedimiento mediante el cual puede prepararse este producto particulado. Estas características físicas dependen en gran medida de la manera en que se coprocesan la celulosa microcristalina y el fosfato de calcio. Este es el motivo por el que las condiciones empleadas en la etapa de secado en el procedimiento de coprocesamiento generalmente se consideran significativas, y es el motivo por el que el secado por pulverización es el método preferido para llevar a cabo la etapa de secado.

55 En términos sencillos, un procedimiento para preparar el producto particulado de esta invención implica formar una suspensión acuosa bien dispersa de celulosa microcristalina y fosfato de calcio, en que ambos materiales están presentes como sólidos particulados. Las cantidades relativas de los dos componentes se ajustan en la suspensión para producir la razón en peso específica deseada en el producto coprocesado recuperado. Puesto que la razón en peso de los dos componentes en el producto particulado corresponde estrechamente a la de en la suspensión bien dispersa de precursor, este ajuste de la razón es relativamente directo.

60 El procedimiento implica a continuación secar la suspensión acuosa retirando agua de ella para producir el producto particulado. Tal como se mencionó antes, el secado por pulverización es el medio de secado preferido pero también

pueden adaptarse otros métodos de secado, por ejemplo, secado instantáneo, secado en lecho fluidizado, secado de anillo, secado micrométrico, secado de bandeja, secado de vacío, secado en horno, secado de radiofrecuencia y secado de microondas, para su uso en esta etapa de coprocesamiento.

5 Los dos componentes empleados en la formación de la suspensión acuosa bien dispersa son celulosa microcristalina y fosfato de calcio, aunque también pueden utilizarse uno o más componentes adicionales si se desea. La fuente y la naturaleza de estos componentes no se consideran críticas. En una realización, la celulosa microcristalina es una torta húmeda formada a partir de un procedimiento de fabricación de celulosa microcristalina convencional. La torta húmeda es material que todavía no se ha secado, en ocasiones denominado "nunca seco" o hidrocelulosa. La fuente de celulosa microcristalina también puede ser un producto convencional que ya se ha secado.

10 El tamaño de partícula de la celulosa microcristalina usada en la suspensión acuosa es habitualmente el que se encuentra en el producto de celulosa microcristalina convencional, o en su torta húmeda precursora, es decir, producto nunca seco. El tamaño de partícula es deseablemente de manera que sustancialmente todas las partículas tienen un tamaño de menos de tamiz de n.º 60 (250 µm). En una realización, la celulosa microcristalina tiene un 15 tamaño medio de partícula de desde aproximadamente 20 µm hasta aproximadamente 250 µm.

20 Si se desea, los requisitos de tamaño específicos para tamaños de partícula de finos pueden satisfacerse separando por tamizado el material grueso no deseado o a través de procedimientos de desgaste en húmedo o en seco. Tal desgaste también puede llevarse a cabo con la celulosa microcristalina en la suspensión acuosa. Estos procedimientos de reducción de tamaño habitualmente no se requieren con celulosa microcristalina tal como se produce comercialmente ahora.

25 El fosfato de calcio empleado en la presente invención puede ser cualquiera de las diversas sales de calcio de ácidos que contienen fósforo (por ejemplo, ácido fosfórico) conocidas en la técnica, particularmente en la técnica de excipientes farmacéuticos. Pueden utilizarse fosfatos de calcio monobásicos, dibásicos y tribásicos en forma anhidro o hidratada. Se prefieren especialmente fosfatos de calcio dibásicos anhidros así como hidratados (por ejemplo, fosfato de calcio dibásico dihidratado y fosfato de calcio dibásico anhidro). El fosfato de calcio dibásico en ocasiones también se denomina fosfato de dicalcio, ortofosfato de dicalcio o fosfato de calcio secundario. También se prefiere el uso de calidades de fosfatos de calcio según la farmacopea de los EE.UU. o la Farmacopea Europea. Por ejemplo, los fosfatos de calcio dibásicos vendidos con el nombre de marca EMCOMPRESS® de JRS Pharma GmbH & Co. KG y con el nombre de marca Di-Cafos® de Budenheim son adecuados para su uso en la presente invención.

30 El dimensionamiento del fosfato de calcio es preferiblemente de manera que sustancialmente todas las partículas tienen un tamaño de menos de 200 µm y, más preferiblemente, menos de 50 µm. El tamaño medio de partícula del fosfato de calcio es deseablemente menos de 100 µm y, más preferiblemente, es menos de 50 µm o menos de 20 µm. En una realización, el tamaño medio de partícula del fosfato de calcio es de aproximadamente 5 a 35 aproximadamente 10 µm, por ejemplo, aproximadamente 7 µm.

35 Debe reconocerse que tanto la celulosa microcristalina como el fosfato de calcio son sustancialmente insolubles en agua. Como consecuencia, el tamaño de partícula del material presente en la suspensión acuosa bien dispersa está relacionado directamente con el dimensionamiento de los dos componentes introducidos en la suspensión; es decir, no hay disolución apreciable de ninguno de los dos componentes en la suspensión acuosa (aunque puede tener lugar algo de desgaste de las partículas de celulosa microcristalina).

40 La suspensión acuosa de estos dos componentes puede prepararse de cualquiera de varias formas. Los dos componentes sólidos pueden introducirse ambos en un solo medio acuoso, o cada uno puede introducirse por separado en medios acuosos separados que luego se combinan, o pueden idearse otros procedimientos análogos.

45 Un procedimiento implica dispersar la celulosa microcristalina sola en una disolución acuosa, preferiblemente agua. Las concentraciones de sólidos típicas para esta mezcla acuosa son de celulosa microcristalina desde el 5-25% en peso, pero se prefiere celulosa microcristalina al 10-20% en peso.

50 Una vez que la celulosa microcristalina está bien dispersa en la suspensión acuosa, puede añadirse entonces la cantidad apropiada de fosfato de calcio, en forma seca, continuándose con el mezclado durante su adición. La cantidad exacta de fosfato de calcio que va a añadirse depende del contenido de celulosa microcristalina de la suspensión y de la razón de los dos componentes deseados en el producto coprocesado. También puede añadirse agua si se desea una suspensión más diluida, pero habitualmente esto no se requiere. Si se desea, el pH de la suspensión puede ajustarse mediante la adición de uno o más agentes de ajuste de más pH tales como un ácido o una base. Normalmente, la suspensión acuosa tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 3 a 55 aproximadamente 9.

La suspensión acuosa que contiene los dos componentes debe mezclarse bien para garantizar la dispersión uniforme de los componentes por todo el medio acuoso. Esto es necesario para proporcionar una razón uniforme, constante de componentes en el producto particulado, preparado a través del secado de la suspensión acuosa.

El contenido en sólidos total de la suspensión acuosa es preferiblemente de al menos el 10% en peso, basado en el peso de la suspensión total, y es más preferiblemente de al menos el 20% en peso de sólidos. Los niveles de contenido en sólidos superiores son deseables puesto que la cantidad de agua que debe retirarse durante la etapa de secado se reduce en consecuencia. Sin embargo, el contenido en sólidos debe mantenerse preferiblemente por debajo del nivel en que la suspensión ya no es líquida y puede agitarse fácilmente.

5 El límite superior en el contenido en sólidos en la suspensión acuosa también se determina normalmente por las restricciones de funcionamiento del aparato de secado usado. Con el procedimiento de secado por pulverización preferido, contenidos en sólidos del 20-30% en peso son representativos para suspensiones acuosas que pueden procesarse fácilmente.

10 La temperatura de la suspensión acuosa no es crítica. Se prefieren temperaturas ambientales, de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25°C. Pueden emplearse temperaturas de suspensión superiores, y estas pueden ser deseables con determinados tipos de equipos de secado.

15 El secado de la suspensión acuosa bien dispersa se lleva a cabo preferiblemente mediante el secado por pulverización de la suspensión. Pueden emplearse equipos de secado por pulverización convencionales, y procedimientos de funcionamiento que son familiares para aquellos con experiencia en la técnica de secado por pulverización son aplicables a la etapa de secado por pulverización de este procedimiento. Habitualmente se usa la temperatura de salida del secador (gas de secador) para controlar el nivel de humedad residual obtenido en el producto particulado coprocesado.

20 Generalmente se desean niveles de humedad de no más de aproximadamente el 5% en peso de H<sub>2</sub>O en el producto particulado secado, aunque naturalmente, el contenido en agua puede ser mayor del 5% en peso y puede controlarse fácilmente variando las condiciones de secado.

25 En el procedimiento de secado por pulverización (preferido), la suspensión acuosa de celulosa microcristalina y fosfato de calcio puede atomizarse para dar gotitas y reunirse con un volumen suficiente de aire caliente para producir la evaporación y el secado de las gotitas. La suspensión dispersa de celulosa microcristalina y fosfato de calcio preferiblemente puede bombearse y puede atomizarse. Se pulveriza para dar una corriente de aire filtrado caliente, que suministra el calor para la evaporación y transporta un producto secado a un dispositivo de recogida. Entonces se escapa el aire con la humedad retirada. En una realización de la invención, las partículas de polvo secadas por pulverización resultantes son de forma aproximadamente esférica y son de tamaño relativamente uniforme, por lo que poseen buena fluididad. El producto coprocesado comprende partículas de celulosa microcristalina y partículas de fosfato de calcio en asociación íntima entre sí.

30 En un procedimiento de secado por pulverización, las temperaturas de salida del secador están habitualmente en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 100°C. Las temperaturas de entrada del secador correspondientes son mayores, normalmente en el intervalo de aproximadamente 90 a aproximadamente 300°C.

35 El producto coprocesado recuperado de la operación de secado es un sólido particulado que fluye libremente, que normalmente tiene el aspecto de un polvo blanco granular. El tamaño de partícula del producto es una función del dimensionamiento de partícula de la celulosa microcristalina y el fosfato de calcio en la suspensión acuosa y de las condiciones de secado empleadas para retirar agua de la suspensión. El tamaño de partícula puede resultar influido por las condiciones de funcionamiento del secador por pulverización, por ejemplo, tales como el tamaño de gotita, la temperatura, la tasa de producción, el % de sólidos en suspensión, el tipo de atomizador, la velocidad de atomizador, el flujo de aire y el tamaño de la cámara. Además, está dentro del alcance de la invención clasificar o alterar mecánicamente el producto coprocesado para variar o seleccionar el tamaño de partícula y la distribución de tamaño de partícula según pueda desearse.

40 El producto particulado en una realización de la invención tiene un tamaño de partícula de manera que sustancialmente todas las partículas tienen un tamaño más pequeño que un tamiz de n.º 60 (250 µm). El tamaño medio de partícula del material particulado, en una realización, está en el intervalo de desde aproximadamente 20 µm hasta aproximadamente 200 µm, y en otra realización está en el intervalo de desde aproximadamente 30 µm hasta aproximadamente 50 µm. "Tamaño medio de partícula," tal como se usa en el presente documento, se refiere al valor de D<sub>50</sub> tal como se mide mediante difracción láser usando un Malvern Mastersizer 2000. El tamaño medio de partícula de los diversos materiales particulados descritos en el presente documento también puede determinarse mediante difracción láser usando un Malvern Mastersizer 2000. La densidad aparente sin compactar del producto normalmente es de menos de 0,60 g/cc y de más de 0,20 g/cc. El pH del producto particulado es en general de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 o, en otra realización de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

45 El producto particulado de la presente invención es particularmente útil como excipiente o aglutinante en procedimientos que implican compactación con rodillo, granulación y/o preparación de comprimidos.

50 Por ejemplo, el producto particulado puede utilizarse en el procedimiento siguiente:

55 1) el producto particulado se combina con un API, una carga, y un disgregante;

- 2) la combinación de la etapa 1 se combina adicionalmente con un lubricante, si es necesario para reducir la adherencia en los rodillos de compactación;
- 3) la combinación se compacta, usando un compactador de rodillo;
- 4) la cinta obtenida mediante compactación con rodillo se granula y/o se muele;
- 5 5) el material granulado obtenido de la etapa 4 se tamiza (para controlar y/o modificar el tamaño de partícula del material granulado, según sea necesario o se desee);
- 6) el material granulado tamizado se recompacta para formar comprimidos.

Si es necesario para mejorar la estabilidad o para modificar el tiempo de disgregación y la velocidad o el perfil de disolución de los comprimidos, puede combinarse disgregante y/o lubricante extragránular con el material granulado tamizado antes de la etapa 6. Sin embargo, en al menos algunas realizaciones de la invención, la productividad (el coste de funcionamiento) del procedimiento de granulación en seco se mejora evitando tales etapas adicionales, que generalmente se consideran necesarias en la compactación tradicional con procedimientos con rodillo que utilizan aglutinantes y cargas distintos del producto particulado descrito en el presente documento.

La compactación con rodillo (también conocida en la técnica como "compactación con cilindro") es un procedimiento de compactación/granulación en seco para la formación de comprimidos, que se usa cuando una formulación de comprimido no tiene las características de flujo o una densidad aparente suficientemente alta necesaria para la formación de comprimidos. Un compactador con rodillo usa presión para compactar y densificar la formulación del comprimido y para unir polvos dando lugar a gránulos. Los principios activos que se han procesado mediante compactación con rodillo incluyen, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (aspirina), paracetamol, amoxicilina, ibuprofeno, penicilina, ranitidina y estreptomicina.

El producto particulado coprocesado de la presente invención es especialmente adecuado para su uso en relación con un procedimiento de granulación. La granulación es un procedimiento de aumento de tamaño en el que partículas pequeñas se reúnen entre sí para dar agregados más grandes en los que todavía pueden identificarse las partículas originales. Los polvos mezclados uniformemente (formulaciones de material granulado) se comprimen entre rodillos contrarrotatorios para formar una cinta de material compactado que entonces se muele para dar lugar a gránulos. Por tanto, el producto particulado coprocesado puede usarse como componente en una formulación de material granulado que entonces se convierte en un material granulado. En la figura 3 de la publicación de patente estadounidense n.º 2008/0213360 se muestra una representación esquemática de un compactador de rodillo. Un compactador de rodillo comprende un conjunto de rodillo, un armazón de prensa, un sistema de presión hidráulica y un sistema de alimentación. El sistema de alimentación está ubicado inmediatamente antes de los rodillos y determina la velocidad de flujo de la formulación de material granulado a los rodillos. El sistema de alimentación puede comprender uno o más tornillos de avance que fuerzan la formulación de material granulado entre los rodillos de compactación. La formulación de material granulado se compacta cuando pasa a través de los dos rodillos de compactación. El volumen de la formulación de material granulado disminuye a medida que pasa a través de la región de presión máxima, donde se forma para dar un material compactado sólido conocido como lámina o cinta. La presión de compactación se proporciona por el sistema de presión hidráulica, que puede ajustarse para producir la presión de compactación deseada. El sistema de presión hidráulica actúa sobre uno de los rodillos. Tal como se muestra en la figura 3 de la publicación de patente estadounidense n.º 2008/0213360, el procedimiento de compactación con rodillo puede ser un procedimiento continuo de compactación, molienda, tamizado y recirculación de los gránulos demasiado grandes ("residuos demasiado grandes") y gránulos demasiado pequeños ("finos") de vuelta al procedimiento. Una ventaja de la presente invención es la reducción en la cantidad de finos producidos durante un procedimiento de este tipo cuando se emplea el producto particulado de la invención como excipiente.

Se conocen bien en la técnica diversas configuraciones para los rodillos y se describen, por ejemplo, en A. M. Falzone, Ph.D. Thesis, Purdue University, 1990 (U .M .I., Ann Arbor, Mich., Order Number 9313940). Los equipos de compactación con rodillo están disponibles comercialmente de Fitzpatrick Company, Elmhurst III. EE.UU. como compactadores de rodillo CHILSONATOR®. Estos equipos se describen en "Introduction to Roll Compaction and the Fitzpatrick CHILSONATOR," publicado por The Fitzpatrick Company Europe.

El producto particulado de la presente invención también es adecuado para su uso como componente de un comprimido, que puede prepararse por ejemplo directamente a partir de una combinación seca física del producto particulado en combinación con uno o más componentes adicionales tales como un API o a partir de un material granulado preparado tal como se describió anteriormente en el presente documento (también posiblemente en combinación con uno o más componentes adicionales). La preparación de comprimidos la conocen bien los expertos en la técnica de la formación de comprimidos. El comprimido se forma mediante la presión que se aplica a la formulación de comprimido en una prensa de comprimidos. Una prensa de comprimidos incluye un punzón inferior que encaja en un troquel de la parte inferior y un punzón superior que tiene una conformación y dimensión correspondientes, que entra en la cavidad del troquel de la parte superior una vez que la formulación de comprimido llena la cavidad del troquel. El comprimido se forma mediante la presión aplicada a la formulación de comprimido en el troquel mediante los punzones inferior y superior. La capacidad de la formulación de comprimido para fluir

libremente hacia el interior del troquel es importante con el fin de garantizar que hay un llenado uniforme del troquel con flujo continuo de la formulación de comprimido desde la tolva hasta el troquel. Puede añadirse un lubricante, tal como estearato de magnesio, para facilitar la expulsión del comprimido del troquel tras la compactación, y para evitar la adhesión a las caras del punzón. La preparación de comprimidos está bien descrita en libros de texto farmacéuticos tales como AGENNARO, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2000.

En un aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación sólida tal como un comprimido que comprende el producto particulado de la invención, uno o más principios activos, y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales comprimidos pueden prepararse a partir de una formulación de comprimido combinando el principio o principios activo(s) con al menos un excipiente según técnicas de obtención de compuestos farmacéuticos convencionales. Para preparar una forma de dosificación sólida, o comprimido, mediante compactación directa, la formulación de comprimido debe tener las características físicas necesarias. Entre otras cosas, la formulación de comprimido debe fluir libremente, debe estar lubricada y, lo que es más importante, debe poseer compactabilidad suficiente para garantizar que la forma de dosificación sólida permanece intacta tras la compactación y lo suficientemente robusta para operaciones posteriores, tales como manipulación, recubrimiento y envasado. Se ha encontrado que el producto particulado de la presente invención confiere propiedades mejoradas inesperadamente a las formulaciones de comprimido, particularmente con respecto a la compactabilidad y recompactabilidad.

El comprimido puede formarse mediante la presión que se aplica a la formulación de comprimido en una prensa de comprimidos. Una prensa de comprimidos incluye un punzón inferior que encaja en un troquel de la parte inferior y un punzón superior que tiene una conformación y dimensión correspondientes, que entra en la cavidad del troquel de la parte superior una vez que la formulación de comprimido llena la cavidad del troquel. El comprimido se forma mediante la presión aplicada en los punzones inferior y superior. La capacidad de la formulación de comprimido para fluir libremente hacia el interior del troquel es importante con el fin de garantizar que hay un llenado uniforme del troquel y un movimiento continuo del material desde la fuente de la formulación de comprimido, por ejemplo, una tolva de alimentación. La lubricidad de la formulación de comprimido es crucial en la preparación de las formas de dosificación sólidas porque el material comprimido debe liberarse fácilmente de las caras del punzón. El comprimido también debe expulsarse limpiamente del troquel tras la compresión.

Puesto que los principios activos no siempre tienen estas propiedades, se han desarrollado métodos de formulación de comprimido con el fin de conferir estas características deseables a la formulación de comprimido. Normalmente, la formulación de comprimido comprende uno o más aditivos, o excipientes, que confieren las propiedades deseadas de fluir libremente, lubricación y unión a la formulación de comprimido.

Los excipientes para formulaciones de material granulado secas deben tener recompactabilidad y potencial de dilución buenos para permitir la compactación de los gránulos para dar un comprimido. Los excipientes no deben acelerar la degradación química y/o física del principio activo y no deben interferir con su disponibilidad biológica. Los excipientes deben ser fisiológicamente inertes y no deben interferir accidentalmente con la disgregación del comprimido o la disolución del principio activo. Deben mostrar sensibilidad de lubricante baja y garantizar una uniformidad de contenido de principio activo aceptable. Los excipientes típicos se seleccionan del grupo que consiste en aglutinantes, disgregantes, deslizantes, cargas, diluyentes, colorantes, aromatizantes, estabilizantes y lubricantes. La elección de los excipientes y la composición de la formulación de comprimido dependen del principio activo, de la cantidad de principio activo en la formulación, del tipo de comprimido, de las características deseadas tanto para la formulación de comprimido como para el comprimido resultante, y del procedimiento de fabricación usado. Estas incluyen liberación rápida, para la que el fármaco se disuelve en tiempo muy corto, liberación inmediata y liberación modificada, que incluyen la mayoría de los comprimidos administrados por vía oral que se tragan.

Los expertos en la técnica conocen bien los excipientes farmacéuticamente aceptables y estos se dan a conocer por ejemplo, en Staniforth, patente estadounidense n.º 6.936.277, y Lee, patente estadounidense n.º 6.936.628. Se añade celulosa microcristalina para mejorar la compactabilidad de los comprimidos. Se añaden excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes como adyuvantes de procesamiento para hacer que la operación de preparación de comprimidos sea más eficaz. Todavía otros tipos de excipientes potencian o retardan la velocidad de disgregación del comprimido, mejoran el sabor del comprimido, (por ejemplo, agentes edulcorantes), o confieren un color o sabor a los comprimidos.

Pueden añadirse uno o más lubricantes a una formulación de comprimido que comprende el producto particulado de la presente invención para impedir que la formulación se adhiera a los punzones durante la fabricación de comprimidos. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos grasos, sales de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, aceite vegetal hidrogenado y similares. Normalmente, los lubricantes pueden comprender de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 3,0% en peso o de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 1% en peso de la formulación. Pueden utilizarse antiadherentes para impedir la adherencia de la formulación de comprimido a las caras del punzón y las paredes del troquel. Se usan en combinación con estearato de magnesio cuando la adherencia es un problema. Los antiadherentes usados frecuentemente son almidón de maíz y talco. Pueden añadirse diluyentes, cargas o espesantes además del producto particulado de la presente invención con el

- fin de aumentar el peso aparente del material que va a prepararse como comprimido con el fin de obtener el comprimido con un tamaño práctico. Esto es a menudo necesario cuando la dosis del principio activo es relativamente pequeña. Las cargas adecuadas para este fin incluyen, pero no se limitan a, lactosa, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio, celulosa en polvo, dextratos, isomalt, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, 5 almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. También pueden usarse alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol y xilitol como cargas, especialmente en formulaciones de comprimido masticables. Las diferencias más significativas entre sorbitol y manitol son la higroscopidad y la solubilidad. El sorbitol es higroscópico a una humedad relativa por encima del 65% y el manitol no es higroscópico. La solubilidad acuosa del sorbitol es mayor que la del manitol.
- 10 Pueden añadirse uno o más aglutinantes además del producto particulado de la presente invención para modificar adicionalmente las cualidades cohesivas del/de los material(es) en polvo. Los aglutinantes adicionales adecuados incluyen almidón, celulosa microcristalina y azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa. Pueden incluirse uno o más estabilizantes en la formulación de comprimido para reducir la velocidad a la que se descompone el principio activo. Los estabilizantes adecuados incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico. 15 Adicionalmente, también pueden incluirse uno o más disgregantes en la formulación de comprimido para garantizar que el comprimido tiene una velocidad de disolución aceptable en un entorno de uso (tal como el tubo digestivo). El disgregante divide los comprimidos y los gránulos en partículas de principio activo y excipientes. También pueden emplearse superdisgregantes tales como croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón o crospovidona.
- 20 Pueden usarse uno o más deslizantes en la formulación de comprimido para mejorar el flujo. Debido a la conformación y el tamaño de las partículas, los deslizantes mejoran el flujo en concentraciones bajas. Pueden mezclarse en la formulación de comprimido final en forma seca. Los deslizantes adecuados incluyen, por ejemplo, esteаратos de metales alcalinos, dióxido de silicio coloidal (incluyendo materiales vendidos con los nombres de marca CAB-O-SIL®, SILOID® y AEROSIL®), y talco.
- 25 Pueden conferirse características deseables al comprimido mediante colorantes (es decir, tintes y pigmentos), edulcorantes naturales o artificiales, y aromatizantes. También pueden estar presentes agentes humectantes, también denominados agentes tensioactivos o surfactantes. El comprimido también puede estar recubierto.
- También pueden estar presentes en la formulación surfactantes tales como polisorbatos, laurilsulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol o sales de ésteres de polietilenglicol. Para modificar el perfil de liberación del API, pueden incluirse opcionalmente uno o más formadores de matriz tales como HPMC, carragenano o alginato.
- 30 Los comprimidos según la presente invención pueden ser de cualquier forma y tamaño deseados. Por ejemplo, el tamaño de los comprimidos redondos puede ser de aproximadamente 50 mg a 500 mg y los comprimidos con forma de cápsula pueden ser de tamaño de aproximadamente 200 mg a 1200 mg. Sin embargo, otras formulaciones preparadas según la invención pueden dimensionarse y conformarse de manera adecuada para otros usos o ubicaciones, tales como otras cavidades corporales, por ejemplo, cavidades periodontales, heridas quirúrgicas, y por 35 vía vaginal. Para determinados usos, tales como comprimidos masticables, comprimidos de antiácido, comprimidos vaginales e implantes, el comprimido puede ser mayor.
- 40 Las composiciones también son adecuadas para su uso en procedimientos de encapsulación para preparar formas de dosis sólidas. Por ejemplo, las formas de dosis sólidas pueden prepararse compactando ligeramente una formulación de comprimido o formulación de material granulado según la presente invención para formar un material compacto en polvo y encapsulando el material compacto en polvo con una película. Los métodos y el aparato para formar formas de dosis sólidas encapsuladas dadas a conocer en los documentos WO 03/096963, WO 2005/030115, WO 2005/030116, WO2005/030379, y WO 2006/032828, pueden adaptarse por ejemplo para su uso con formas de dosis sólidas preparadas usando los productos particulados de la presente invención.
- 45 Los materiales que contienen MCC/fosfato de calcio de la invención pueden usarse como aglutinantes en formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos, que comprenden uno o más principios activos, y opcionalmente, uno o más de otros excipientes. Son particularmente útiles como aglutinantes para formulaciones preparadas mediante compresión directa o procedimientos que implican compactación, granulación y recompactación. Aunque principalmente son útiles en aplicaciones farmacéuticas y veterinarias, pueden usarse en otras áreas, tales como agricultura, alimentación, cosmética y otras aplicaciones industriales.
- 50 **Ejemplos**
- Glosario**
- |                     |   |
|---------------------|---|
| EMCOMPRESS® anhidro | fosfato de calcio dibásico anhidro, calidad DC (JRS Pharma, Alemania) |
| AVICEL® HFE-102     | 100 µm de MCC/manitol coprocesados (FMC Filadelfia)                   |
| AVICEL® PH-105      | 20 µm de celulosa microcristalina (FMC, Filadelfia PA)                |
| 55 AVICEL® PH-101   | 50 µm de celulosa microcristalina (FMC, Filadelfia PA)                |

AVICEL® PH-102	100 $\mu\text{m}$ de celulosa microcristalina (FMC, Filadelfia PA)
AVICEL® PH-200	200 $\mu\text{m}$ de celulosa microcristalina (FMC, Filadelfia PA)
Di-Cafos® C92-04	fosfato de calcio dibásico anhidro, fino, 7 $\mu\text{m}$ (Budenheim, Alemania)
Di-Cafos® C92-05	fosfato de calcio dibásico anhidro, 7 $\mu\text{m}$ (Budenheim, Alemania)
5 Di-Cafos® C92-12	fosfato de calcio dibásico anhidro, grueso, 80 $\mu\text{m}$ (Budenheim, Alemania)
Di-Cafos® C92-01	fosfato de calcio dibásico dihidratado, 14 $\mu\text{m}$ (Budenheim, Alemania)
EMCOMPRESS® Premium	fosfato de calcio dibásico dihidratado, calidad DC (JRS Pharma, Alemania)
SuperTab® 11SD	lactosa monohidratada, calidad DC (DMV Fonterra)
SuperTab® 21AN	lactosa anhidra, calidad DC (DMV Fonterra)
10 estearato de magnesio	vegetal 2257 (Tyco Mallinckrodt, St Louis MO, EE.UU.)
MicroceLac® 100	MCC/lactosa coprocesadas (25:75 en peso) (Meggle Pharma, Waterburg Alemania)
vitamina C	ácido ascórbico (cristalino) (Jiangsu Jiangshan Pharmaceutical Co., Ltd)

15 A menos que se establezca otra cosa, todos los porcentajes o proporciones proporcionados en el presente documento se establecen como porcentajes o proporciones basados en peso.

#### Preparación y métodos

20 Se prepararon cintas y materiales granulados compactados con rodillo y se sometieron a prueba tal como sigue: Se prepararon formulaciones que contenían el 30% en peso de vitamina C haciendo una combinación previa de 6,95 kg de excipiente(s) de aglutinante con 3 kg de vitamina C como fármaco modelo y combinando durante 10 minutos en un recipiente V de 50 litros de Pharmatech haciendo rotar a 28 rotaciones por minuto. Entonces se añadieron 50 gramos de estearato de magnesio como lubricante a la combinación previa y se mezcló durante 2 minutos a 28 rpm. Se descargó la combinación, un total de 10 kg. Se repitieron las mismas etapas para producir una segunda combinación de 10 kg usando los mismos componentes. Entonces se descargó la segunda combinación en la misma bolsa que la primera combinación para obtener 20 kilogramos. La formulación puede usarse para compresión directa (por ejemplo, para preparar comprimidos) o para formar gránulos (que pueden recompactarse para formar comprimidos u otras formas de dosificación sólidas).

30 Las formulaciones se compactaron con rodillo y luego se molieron para formar materiales granulados en Fitzpatrick (The Fitzpatrick Company Europe, Entrepotstraat 8, B-9100 Sint-Niklaas, Bélgica) en un dispositivo Chilsonator a escala piloto modelo IR-520/D6A. El compactador de rodillo estaba equipado con rodillos estriados (ranurados). Se hizo rotar el tornillo sin fin de alimentación o tornillo horizontal a 12 rpm, y se hizo rotar el tornillo sin fin de apisonado o tornillo vertical a 200 rpm. Estas velocidades de tornillo se mantuvieron constantes a través de los experimentos. Las presiones de compactación se fijaron a 20, 30 ó 40 bares para compactar las formulaciones de material granulado para dar una cinta. El espacio o distancia resultante entre los rodillos de compactación osciló entre 1,2 y 1,8 milímetros, dependiendo de la presión de compactación aplicada sobre el polvo/material compacto y sobre la formulación de material granulado que estaba compactándose. El molino usado fue del tipo rotor de barra que rotaba a 500 rpm y se usó en combinación con un tamiz de raspado que tenía aberturas de 1,0 milímetro. Se recogieron aproximadamente 2 kg de material granulado en cada presión de compactación para cada formulación de material granulado evaluada. Entonces se comprimió el material granulado a partir de cintas compactadas a 30 bares para formar comprimidos en un simulador de compactación ESH equipado con punzones redondos y planos de 13 milímetros. Se aplicó fuerza de compresión sólo mediante el punzón superior, mientras que el punzón inferior estaba fijo durante la compresión. Se fijó la velocidad del simulador de compactación para obtener una velocidad de compresión media (vertical) para el punzón superior de 300 milímetros por segundo, que corresponde a un tiempo de parada de aproximadamente 6 milisegundos. El tiempo de parada se definió como el tiempo durante el cual se aplica más del 90% de la fuerza máxima.

#### 45 Ejemplo 1

50 Se preparó una composición de celulosa microcristalina/fosfato de calcio dibásico coprocesada mezclando una suspensión acuosa de celulosa microcristalina AVICEL® PH-101 y fosfato de calcio dibásico anhidro Di-Cafos® C92-05 en una razón en peso de 65:35 y secando por pulverización la suspensión. El producto particulado aglomerado seco tuvo una pérdida de peso por desecación (LOD) a 110°C del 3,1%, un ensayo de fosfato de calcio dibásico (DCP) del 33,7%, una densidad aparente suelta (LBD) de 0,44 gramos por centímetro cúbico y el 15% en peso fue la fracción de tamiz retenida en una criba de 200 de malla.

Se preparó una composición de celulosa microcristalina coprocesada de manera similar mezclando una suspensión acuosa de celulosa microcristalina nunca secada (también conocida como "torta húmeda de MCC") con fosfato de calcio dibásico anhídrico Di-Cafos® C92-05 y secando por pulverización la suspensión. El producto particulado aglomerado secado coprocesado producido a partir de la torta húmeda de MCC tuvo un LOD del 2,9%, un ensayo de DCP del 36,7%, una densidad aparente suelta (LBD) de 0,48 gramos por centímetro cúbico, y el 20% en peso se retuvo en una criba de 200 de malla.

Se evaluaron las funcionalidades de los productos particulados de MCC:DCP 65:35 y varios excipientes comparativos como excipientes aglutinantes para comprimidos producidos mediante tanto compresión directa como compactación con rodillo usando una formulación del 69,5% de aglutinante, el 30,0% de vitamina C y el 0,5% de esteárate de magnesio (lubricante). Los excipientes comparativos evaluados fueron celulosa microcristalina AVICEL® PH-102, una combinación física del 50% en peso de celulosa microcristalina AVICEL® PH-102 y el 50% en peso de SuperTab® 11SD (una calidad para compresión directa de lactosa monohidratada), y una combinación física del 65% en peso de AVICEL® PH-102 y el 35% en peso de Emcompress® Premium (una calidad para compresión directa de fosfato de calcio dibásico dihidratado).

La capacidad de preparación de comprimidos de las cinco formulaciones en compresión directa (la compactabilidad) se muestra en la figura 1 que representa gráficamente la resistencia a la tracción de los comprimidos frente a la presión de preparación de comprimidos. Ambos productos particulados de MCC:DCP 65:35 coprocesados muestran compactabilidad potenciada (una mayor resistencia a la tracción a la misma presión de preparación de comprimidos) en comparación con cualquiera de las combinaciones físicas de AVICEL® PH-102 y lactosa o AVICEL® PH-102 y fosfato de calcio dibásico, respectivamente. AVICEL® PH-102 se deforma mucho de manera plástica y produce la mayor compactabilidad a presiones de preparación de comprimidos por debajo de 110 MPa. Por encima de esta presión, la resistencia a la tracción de la formulación que contiene AVICEL® PH-102 se estabiliza a aproximadamente 2,5 MPa. Si se aumenta la presión de preparación de comprimidos, por ejemplo, hasta 150 MPa, la resistencia a la tracción de la formulación de AVICEL® PH-102 puede disminuir debido a defectos, tales como laminaciones, que se forman dentro del comprimido. En comparación, aunque los productos particulados de MCC:DCP 65:35 coprocesados tuvieron una compactabilidad algo menor que AVICEL® PH-102 a presiones de preparación de comprimidos más bajas, no se observó una meseta en la resistencia a la tracción a lo largo del intervalo de presiones sometido a prueba. Ambos tuvieron una resistencia a la tracción máxima de aproximadamente 4,0 MPa a las presiones más altas sometidas a prueba (de 200 a 225 MPa) mostrando ambos una resistencia a la tracción máxima mayor que AVICEL® PH-102 y ninguna tendencia a defectos a presión elevada.

Se demostró la recompactabilidad mejorada del producto particulado de MCC:DCP (65:35) coprocesado comparado con celulosa microcristalina sola o combinaciones físicas comerciales mediante la preparación de comprimidos de gránulos que contienen vitamina C compactados por rodillo. Los excipientes sometidos a prueba en la formulación con el 30% de vitamina C fueron: el producto particulado de MCC:DCP 65:35 coprocesado, celulosa microcristalina AVICEL® PH-102, una combinación física de AVICEL® PH-102 con lactosa y una combinación física de AVICEL® PH-102 con fosfato de calcio dibásico dihidratado EMCOMPRESS® Premium. Se compactaron las formulaciones de material granulado con el 30% de vitamina C que contienen los diferentes excipientes en una primera etapa de compactación (se produjo una cinta mediante compactación con rodillo a 30 bar), se molieron para producir gránulos, y luego los gránulos se compactaron en una segunda etapa de compactación (preparación de comprimidos). Los resultados se muestran en la figura 2 como un gráfico de la resistencia a la tracción de los comprimidos frente a la presión de preparación de comprimidos. El producto particulado de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico 65:35 coprocesado proporcionó una recompactabilidad significativamente aumentada. La resistencia a la tracción para comprimidos del material granulado que contiene MCC:DCP fue mayor a cada presión de compactación en comparación con la resistencia a la tracción de comprimidos formados a partir de los materiales granulados correspondientes preparados usando AVICEL® PH-102, una combinación física de AVICEL® PH-102 50:50 con lactosa monohidratada o una combinación física de AVICEL® PH-102 65:35 con fosfato de calcio dibásico. La resistencia a la tracción de comprimidos que usó material granulado compactado con rodillo del producto particulado de MCC:DCP coprocesado (65:35) logró valores de resistencia a la tracción cercanos a 2 MPa, indicativos de una formulación robusta. Los valores de resistencia a la tracción de comprimidos que usan las otras tres formulaciones de material granulado apenas excedieron de 1 MPa, lo que es típico de comprimidos débiles, frágiles y friables. El producto particulado de MCC:DCP coprocesado superó a AVICEL®PH-102 sola o a las combinaciones físicas de AVICEL® PH-102 con o bien lactosa monohidratada o bien fosfato de calcio dibásico.

El rendimiento de recompactación superior del producto particulado de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico (65:35) coprocesado en comparación con combinaciones físicas se caracteriza por la regresión lineal ("mejor ajuste") del gráfico de resistencia a la tracción de los comprimidos frente a la presión de preparación de comprimidos, figura 2. La información de regresión lineal mostrada en las figuras para cada conjunto de datos de resistencia a la tracción se indica en el mismo orden que en la clave lo que indica qué puntos de datos están asociados con cada muestra sometida a prueba. Las resistencias a la tracción calculadas de comprimidos producidos a partir de las diversas formulaciones de material granulado a 120 MPa de presión de preparación de comprimidos se muestran en la figura 3 basándose en la regresión lineal respectiva notificada en la figura 2. La formulación de material granulado de vitamina C que contiene el producto particulado de MCC:DCP coprocesado tiene aproximadamente una capacidad de recompactación dos veces mayor que las formulaciones de material

5 granulado que contienen las combinaciones físicas de excipientes comparativas. El producto particulado de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico 65:35 coprocesado novedoso es adecuado para proporcionar una robustez de comprimido aumentada en comparación con excipientes comerciales típicos, para obtener comprimidos de dureza equivalente a una presión de compactación menor en comparación con excipientes comerciales, o para proporcionar una latitud de formulación aumentada en el nivel de principio activo farmacéutico u otros excipientes, o para proporcionar una forma de dosificación más pequeña con suficiente resistencia a la tracción.

#### Ejemplo 2

10 Se evaluó la recompactibilidad de productos particulados de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico coprocesados que varían en la composición de MCC:DCP mediante la preparación de comprimidos de gránulos obtenidos a partir de las cintas compactadas con rodillo de formulaciones de material granulado compuestas del 69,5% del producto particulado coprocesado, el 30,0% de vitamina C y el 0,5% de estearato de magnesio.

15 Se prepararon productos particulados coprocesados secando por pulverización suspensiones acuosas de celulosa microcristalina AVICEL® PH-101 al 10%, al 20%, al 22,5%, al 30% y al 50% de fosfato de calcio dibásico anhídrico Di-Cafos® C92-04. Las propiedades de estas composiciones de MCC:DCP coprocesadas secadas se notifican en la tabla 1.

Tabla 1: Productos de MCC:DCP coprocesados con niveles variables de DCP

DCP, % (teórico)	LOD, %	Fracción de tamiz + 200 de malla, %	LBD, g/cc
10	3,6	22	0,39
20	3,1	20	0,43
22,5	3,0	22	0,42
35	2,8	19	0,46
50	2,6	21	0,54

20 Se prepararon los productos particulados de MCC:DCP coprocesados como formulaciones con el 69,5% del producto particulado como aglutinante, el 30,0% de vitamina C y el 0,5% de estearato de magnesio. Las formulaciones de material granulado se compactaron con rodillo en cintas a 20, 30 y 40 bar, respectivamente, seguido por molienda para formar materiales granulados. Los materiales granulados de cintas formados mediante compactación con rodillo a 30 bar se prepararon como comprimidos en el simulador de compactación. Se muestran los datos para la resistencia a la tracción frente a la presión de preparación de comprimidos en la figura 4 a lo largo del "mejor ajuste" de la regresión lineal para cada composición. La figura 5 muestra la resistencia a la tracción a 120 MPa (calculada basándose en los datos de regresión lineal de la figura 4) frente al porcentaje de fosfato de calcio dibásico en la composición. Los productos particulados de MCC:DCP coprocesados que contenían el 10% o el 50% de fosfato de calcio dibásico tuvieron una recompactibilidad algo menor, tal como se caracteriza por valores de resistencia a la tracción menores obtenidos mediante recompactación (preparación de comprimidos) de los gránulos compactados con rodillo. Además, los comprimidos compactados a partir de gránulos preparados usando producto particulado de MCC:DCP coprocesado que contenía el 10% de fosfato de calcio dibásico mostraron una tendencia hacia el fallo a mayores presiones de preparación de comprimidos por encima de 150 MPa. Los resultados de compactación mostraron buena recompactibilidad de gránulos preparados usando productos particulados de MCC:DCP coprocesados a razones en peso de entre 80:20 y 65:35.

35 La figura 6 muestra los datos de recompactibilidad obtenidos para gránulos que se han preparado como comprimidos producidos a partir de composiciones de MCC:DCP compactadas con rodillo con contenido de DCP variable, preparados mediante coprocesamiento de suspensiones con AVICEL® PH-102 y con AVICEL® PH-101.

#### Ejemplo 3

40 Se evaluó la recompactibilidad de productos particulados de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico coprocesados preparados a partir de celulosa microcristalina de tamaño de partícula variable mediante la preparación de gránulos que se han preparado como comprimidos a partir de cintas formadas mediante compactación con rodillo (30 bar) de formulaciones de material granulado compuestas del 69,5% del producto particulado coprocesado, el 30,0% de vitamina C y el 0,5% de estearato de magnesio.

45 Se prepararon excipientes coprocesados secando por pulverización suspensiones acuosas usando productos de celulosa microcristalina variables (AVICEL® PH-105, AVICEL® PH-101, AVICEL® PH-102 y AVICEL® PH-200) con fosfato de calcio dibásico anhídrico. El tamaño medio de partícula de AVICEL® PH-105 es normalmente de

aproximadamente 20 micrómetros, AVICEL® PH-101 es de aproximadamente 50 micrómetros en tamaño medio de partícula, AVICEL® PH-102 es de aproximadamente 100 micrómetros en tamaño medio de partícula, y AVICEL® PH-200, la calidad más gruesa, es de aproximadamente 200 micrómetros en tamaño medio de partícula. La tabla 2 proporciona las características de estos excipientes coprocesados.

5 Tabla 2: Productos de MCC:DCP (77,5:22,5) con diferentes polvos AVICEL®

Tipo de MCC	LOD, %	Fracción de tamiz + 200 de malla, %	LBD, g/cc
PH-105	3,3	20	0,42
PH-101	3,0	22	0,42
PH-102	3,3	24	0,41
PH-200	3,4	50	0,38

Se sometió a prueba la recompactibilidad o capacidad de preparación de comprimidos de los gránulos compactados con rodillo preparados usando estas cuatro formulaciones. La figura 7 representa gráficamente los datos de resistencia a la tracción de los comprimidos frente a presión de preparación de comprimidos obtenidos mediante compactación de materiales granulados con el 30% de vitamina C. El material granulado con el 30% de vitamina C con mayor capacidad de recompactación, es decir, la formulación de material granulado que dio como resultado las mayores resistencias a la tracción de comprimidos, usó el producto particulado coprocesado hecho con AVICEL® PH-102. Los productos particulados coprocesados hechos con AVICEL® PH-200 o AVICEL® PH-101, respectivamente, produjeron gránulos con recompactibilidad similar. El coprocesamiento de AVICEL® PH-105 y fosfato de calcio dibásico proporcionó un producto particulado coprocesado que produjo un material granulado con menor capacidad de recompactación cuando se sometió a prueba en una formulación de material granulado con el 30% de vitamina C compactada con rodillo a 30 bar. La figura 8 muestra la recompactibilidad comparativa de los productos particulados coprocesados basándose en la resistencia a la tracción de los comprimidos calculada a una presión de preparación de comprimidos de 120 MPa (usando el mejor ajuste lineal de los datos de la figura 7) como una función del tamaño de partícula de la AVICEL® PH usada en el producto particulado coprocesado.

10 Ejemplo 4

Se evaluó la recompactibilidad de productos particulados de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico coprocesados preparados a partir de tamaño de partícula variable y composición de fosfato de calcio dibásico mediante la preparación de comprimidos de gránulos a partir de cintas formadas mediante compactación con rodillo (30 bar) de formulaciones de material granulado compuestas del 69,5% del producto particulado coprocesado, el 30,0% de vitamina C y el 0,5% de estearato de magnesio.

25 Se prepararon productos particulados coprocesados secando por pulverización suspensiones acuosas de AVICEL® PH-101 y cuatro calidades de fosfato de calcio dibásico: polvo fino anhidro Di-Cafos® C92-04 (tamaño medio de partícula de 7  $\mu\text{m}$ ), polvo anhidro Di-Cafos® C92-05 (tamaño medio de partícula de 7  $\mu\text{m}$ ), polvo dihidratado Di-Cafos® C92-01 (tamaño medio de partícula de 14  $\mu\text{m}$ ), y polvo grueso anhidro Di-Cafos® C92-12 (tamaño medio de partícula de 80  $\mu\text{m}$ ).

30 Tabla 3: Productos de MCC:DCP (77,5:22,5) con diferentes polvos de DCP

Tipo de DCP	LOD, %	Fracción de tamiz + 200 de malla, %	LBD, g/cc
C92-04	3,0	22	0,42
C92-05	3,9	20	0,42
C92-01	3,4	22	0,41
C92-12	3,5	25	0,43

35 Se ilustra la recompactibilidad o capacidad de preparación de comprimidos de los gránulos compactados con rodillo preparados usando estas cuatro formulaciones en la figura 9 que representa gráficamente la resistencia a la tracción de los comprimidos frente a la presión de preparación de comprimidos. Los materiales granulados con el 30% de vitamina C con la mayor capacidad de recompactación, es decir, la formulación de material granulado que dio como resultados mayores resistencias a la tracción de comprimidos, usaron el producto particulado coprocesado hecho

con el 77,5% de AVICEL® PH 101 y el 22,5% de fosfato de calcio dibásico con un tamaño medio de partícula de 7 micrómetros. Los productos particulados producidos mediante el coprocesado del 77,5% de AVICEL® PH-101 con el 22,5% de fosfato de calcio dibásico con mayores tamaños de partículas de 14 micrómetros y 80 micrómetros proporcionaron un producto particulado coprocesado que produjo un material granulado con menor capacidad de recompactación cuando se sometió a prueba en una formulación de material granulado con el 30% de vitamina C compactada con rodillo a 30 bar. La figura 10 muestra la recompactabilidad comparativa de los productos particulados coprocesados basándose en la resistencia a la tracción de los comprimidos calculada a una presión de preparación de comprimidos de 120 MPa (usando el mejor ajuste lineal de los datos de la figura 9) como una función del tamaño de partícula del fosfato de calcio dibásico usado en la composición coprocesada.

#### 10 Ejemplo 5

Se evaluó la recompactabilidad de productos particulados de celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico coprocesados que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 40 a 50 micrómetros o de aproximadamente 70 micrómetros mediante la preparación de gránulos que se han comprimido a partir de cintas formadas mediante compactación con rodillo (30 bar) de formulaciones compuestas del 69,5% del producto particulado coprocesado, el 30,0% de vitamina C y el 0,5% de estearato de magnesio.

15 Se prepararon productos particulados coprocesados secando por pulverización suspensiones acuosas de AVICEL® PH-101 o AVICEL PH-102 con fosfato de calcio dibásico anhídrico Di-Cafos® C92-04 y cambiando las condiciones del proceso de secado por pulverización para producir tamaños de partículas variables. Las características de estos productos particulados se indican en la tabla 4.

20 Tabla 4: Productos de MCC:DCP (77,5:22,5) con tamaño de partícula secada por pulverización variable

Tipo de MCC	Tamaño de partícula Malvern D50, micrómetros	LOD, %	Fracción de tamiz + 200 de malla, %	LBD, g/cc
PH-101	38	3,0	22	0,42
PH-101	72	3,9	61	0,45
PH-102	47	3,3	24	0,41
PH-102	73	3,5	52	0,42

La figura 11 representa gráficamente la resistencia a la tracción de comprimidos con el 30% de vitamina C (producidos usando gránulos de cintas formadas mediante compactación con rodillo a 30 bar) frente a la presión de preparación de comprimidos. La recompactabilidad fue mayor para gránulos preparados a partir de productos particulados que tienen tamaños de partículas de 35 a 50 micrómetros; aumentar el tamaño de partícula hasta

25 aproximadamente 70 micrómetros disminuyó la recompactabilidad. La influencia de tamaño de partícula sobre la recompactabilidad de los gránulos se ilustra en la figura 12, que representa gráficamente la resistencia a la tracción de los comprimidos a una presión de preparación de comprimidos de 120 MPa (calculada basándose en el "mejor ajuste" de regresión lineal de los datos en la figura 11) frente al tamaño de partícula (D50 tal como se mide mediante difracción láser usando un dispositivo Malvern Mastersizer 2000) del producto particulado de MCC:DCP coprocesado.

#### 30 Ejemplo 6

35 Se evaluó la recompactabilidad de productos particulados coprocesados a razones de MCC:DCP de 75:25 usando DCP fino mediante la preparación de comprimidos de gránulos obtenidos a partir de cintas formadas mediante compactación con rodillo (30 bar) de formulaciones de material granulado compuestas del 69,5% de excipiente de MCC:DCP, el 30,0% de vitamina C y el 0,5% de estearato de magnesio.

40 Se prepararon productos particulados de MCC:DCP coprocesados secando por pulverización suspensiones acuosas de AVICEL® PH con fosfato de calcio dibásico anhídrico Di-Cafos C92-04 tal como se recibían y después moliendo el DCP hasta un tamaño medio de partícula de 2 micrómetros. La tabla 5 indica las características de estos productos particulados.

Tabla 5: Productos particulados MCC:DCP (75:25)

Tipo de MCC	Ensayo de DCP	DCP PS, micrómetros	Tamaño de partícula Malvern D50, micrómetros	LOD, %	Fracción de tamiz + 200 de malla, %	LBD, g/cc
PH-102	26	7	42	4,1	12	0,31
PH-102	25	7	42	3,9	11	0,32
PH-102	25	7	43	4,4	14	0,31
PH-102	25	2	44	3,6	22	0,38
PH-101	25	2	36	3,6	18	0,39

La figura 13 muestra excelente reproducibilidad entre lotes del rendimiento de recompactabilidad.

#### Ejemplo 7

5 Se evaluó la friabilidad de cintas compactadas con rodillo del producto particulado de MCC:DCP (75:25) en comparación con combinaciones físicas de celulosa microcristalina con lactosa anhídrico (50:50) y celulosa microcristalina con fosfato de calcio dibásico anhídrico (65:35 y 75:25).

10 Se preparó el producto particulado de MCC:DCP coprocesado (75:25) mediante secado por pulverización de una suspensión acuosa de AVICEL® PH-102 con fosfato de calcio dibásico anhídrico Di-Cafos® C92-04. Se prepararon muestras de combinaciones físicas usando razones en peso adecuadas de AVICEL® PH-101 con SuperTab® 21AN o Anhídrico EMCOMPRESS® como el 69,5% de la porción de excipiente de la formulación con el 30% de vitamina C de material granulado.

15 Se produjeron cintas mediante compactación con rodillo de formulaciones de material granulado con el 30% de vitamina C a 20, 30 y 40 bar. Las porciones de cinta que tenían una anchura de cinta aproximada de cinco centímetros se rompieron dando fragmentos de aproximadamente 2,5 a 3,5 centímetros de longitud. Inicialmente se desempolvieron tres fragmentos de cinta (aproximadamente de 10 a 20 gramos en peso total) en un tamiz de 1000 micrómetros con una brocha suave y luego se pesaron. Se introdujeron los fragmentos desempolvados al interior del tambor de un comprobador de la friabilidad PTF1 de Pharma test durante 100 rotaciones (cuatro minutos a 25 rotaciones por minuto). Se eliminó el contenido del tambor tras las pruebas y se separó la fracción de polvo en el tamiz de 1000 micrómetros. Se pesó la fracción de gran tamaño que permanecía en el tamiz y se comparó con el peso inicial de la cinta tras el desempolvado.

20 La tabla 6 muestra que el producto particulado de MCC:DCP coprocesado (75:25) produjo cintas compactadas robustas con menor friabilidad a cada presión de compactación (20, 30 y 40 bar) en comparación con las combinaciones físicas de AVICEL® PH-101 con SuperTab® 21AN (50:50) o con EMCOMPRESS® anhídrico (65:35 y 75:25). Pueden obtenerse cintas robustas de friabilidad comparable para el producto particulado de MCC:DCP coprocesado a una presión de compactación menor que para las formulaciones combinadas. El producto particulado según la presente invención proporciona de manera inesperada tanto friabilidad de cinta reducida como recompactabilidad mejorada.

Tabla 6: Friabilidad de cinta del producto particulado de MCC:DCP (75:25) y combinaciones físicas

Excipiente	Razón	Presión de compactación, bar	Inicial, g	Final, g	Friabilidad de cinta, %
MCC:DCP coprocesado	75:25	20	14,96	12,64	15,5
Combinación de MCC:lactosa	50:50	20	15,56	11,78	24,3
Combinación de MCC:DCP	65:35	20	15,23	11,46	24,8
Combinación de MCC:DCP	75:25	20	14,97	11,48	23,3
MCC:DCP coprocesado	75:25	30	15,43	13,55	12,2

Excipiente	Razón	Presión de compactación, bar	Inicial, g	Final, g	Friabilidad de cinta, %
Combinación de MCC:lactosa	50:50	30	16,28	12,89	20,8
Combinación de MCC:DCP	65:35	30	13,98	11,16	20,2
Combinación de MCC:DCP	75:25	30	13,21	11,02	16,6
MCC:DCP coprocesado	75:25	40	14,40	13,23	8,1
Combinación de MCC:lactosa	50:50	40	16,90	13,99	17,2
Combinación de MCC:DCP	65:35	40	16,22	13,53	16,6
Combinación de MCC:DCP	75:25	40	16,33	14,01	14,2

#### Ejemplo 8

Se evaluaron las recompactibilidades de productos particulados coprocesados a razones de MCC:DCP de 80:20, 75:25 y 65:35 y combinaciones físicas de la misma composición mediante la preparación de comprimidos de gránulos producidos a partir de cintas formadas mediante compactación con rodillo (30 bar) de formulaciones de material granulado compuestas del 69,5% del producto particulado o combinación como excipiente, el 30,0% de vitamina C y el 0,5% de estearato de magnesio.

Se prepararon muestras de combinaciones físicas a razones de MCC:DCP de 75:25 o 65:35 para el 69,5% de la porción de excipiente de la formulación de material granulado con el 30% de vitamina C. Las combinaciones físicas usaron AVICEL® PH-101 con EMCOMPRESS® anhidro, calidad para compresión directa de fosfato de calcio dibásico anhidro o AVICEL® PH-102 con EMCOMPRESS® Premium, una calidad para compresión directa de fosfato de calcio dibásico dihidratado (figura 14). También se prepararon muestras de combinaciones físicas con AVICEL® PH-102 y EMCOMPRESS® Premium a razones en peso de 80:20 y 65:35, respectivamente, en el 69,5% de la porción de excipiente en las formulaciones de material granulado con el 30% de vitamina C (figura 15).

Se prepararon productos particulados de MCC:DCP coprocesados secando por pulverización suspensiones acuosas de AVICEL® PH-101 con fosfato de calcio dibásico anhidro Di-Cafos® C92-04 (a razones de 80:20 y 65:35, respectivamente, figura 15), y AVICEL® PH-102 con fosfato de calcio dibásico anhidro Di-Cafos® C92-04 a 75:25 (figura 14). Las características de estos productos particulados se indican en la tabla 7.

Tabla 7: MCC:DCP coprocesado con razones y componentes variables

Tipo de MCC	MCC:DCP	LOD, %	Fracción de tamiz + 200 de malla, %	LBD, g/cc
PH-101	80:20	3,1	20	0,43
PH-101	65:35	2,8	19	0,46
PH-102	75:25	4,1	12	0,31

Las formulaciones de material granulado se compactaron con rodillo a 30 bar para formar una cinta, posteriormente se molieron para producir gránulos, y se volvieron a compactar cuando los gránulos se prepararon como comprimidos.

Se notifican los datos de recompactabilidad en la figura 14 y la figura 15 como la resistencia a la tracción de los comprimidos frente a la presión de preparación de comprimidos. La figura 14 muestra que la recompactabilidad del producto particulado de MCC:DCP coprocesado secado por pulverización a partir de una suspensión acuosa de 75:25 AVICEL® PH-102 y Di-Cafos® 92-04 anhidro fue significativamente mayor que la de las tres combinaciones físicas a las composiciones de 75:25 o 65:35. La figura 15 muestra que los productos particulados de MCC:DCP coprocesados a tanto las razones de 80:20 como de 65:35 tienen una capacidad de recompactación

significativamente mayor que las combinaciones físicas correspondientes.

Ejemplo 9

Se evaluaron el rendimiento y la capacidad de ahorro de lubricante del producto particulado de MCC:DCP coprocesado (75:25) en comparación con celulosa microcristalina y combinaciones físicas de celulosa microcristalina con lactosa y excipientes de DCP mediante la preparación de gránulos que se han comprimido a partir de cintas formadas mediante compactación con rodillo (30 bar) de formulaciones de material granulado usando el 99% de excipiente y el 1,0% de estearato de magnesio.

Se notifican los datos de compactibilidad obtenidos mediante la preparación de comprimidos de gránulos formados a partir de composiciones de material granulado compactado con rodillo en la figura 16 como la resistencia a la tracción de los comprimidos frente a la presión de preparación de comprimidos. El producto particulado de MCC:DCP coprocesado (75:25) mostró recompactabilidad mejorada y significativamente mejor rendimiento de ahorro de lubricante en comparación con AVICEL® PH-102 sola o con combinaciones físicas de AVICEL® PH-102 con lactosa monohidratada SuperTab® 11SD o con excipientes de compresión directa de fosfato de calcio dibásico dihidratado EMCOMPRESS® Premium, respectivamente.

Ejemplo 10

Se evaluó la recompactabilidad del producto particulado de MCC:DCP coprocesado (75:25) mediante la preparación de comprimidos de gránulos obtenidos a partir de cintas formadas mediante compactación con rodillo (30 bar) de formulaciones de material granulado con el 30% de vitamina C con y sin el 3% de croscarmelosa de sodio Ac-Di-Sol® y el 0,5% estearato de magnesio. Se notifican los datos de preparación de comprimidos en la figura 17 con el "mejor ajuste" de regresión lineal de los datos. El producto de MCC:DCP coprocesado mostró sustancialmente la misma recompactabilidad con y sin el disgregante.

Ejemplo comparativo 1

Se evaluó la recompactabilidad (rendimiento de recompactación) mediante la preparación de gránulos que se han comprimido a partir de cintas formadas mediante compactación con rodillo (30 bar) de formulaciones de material granulado con el 30% de vitamina C de producto particulado de MCC:DCP coprocesado (15:85) y Microcelac®, una calidad para compresión directa de celulosa microcristalina coprocesada con lactosa monohidratada (25:75), y las combinaciones físicas correspondientes de AVICEL® PH-101 con excipientes de calidad para compresión directa EMCOMPRESS® anhidro (15:85) y SuperTab® 21AN (25:75), respectivamente.

Se prepararon productos particulados de MCC:DCP coprocesados (15:85) secando por pulverización suspensiones acuosas de AVICEL® PH-102 con fosfato de calcio dibásico anhidro Di-Cafos® C92-04. Las características de un producto particulado de este tipo se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: MCC:DCP coprocesado (15:85)

MCC	DCP	MCC:DCP	LOD, %	Fracción de tamiz + 200 de malla, %	LBD, g/cc
PH-102	C92-04	15:85	0,6	4	6,2

Los datos de capacidad de preparación de comprimidos se notifican en la figura 18. Recompartir gránulos con el 30% de vitamina C del producto particulado de MCC:DCP coprocesado (15:85) dio como resultado un comprimido muy friable a la presión de preparación de comprimidos más baja (97,6 MPa) mientras que se observaron resistencias a la tracción en el intervalo de 0,2 a 0,4 MPa a presiones de preparación de comprimidos superiores a aproximadamente de 120 MPa a 250 MPa. La combinación física de MCC y DCP se sometió a prueba a presiones de preparación de comprimidos de desde 51,5 MPa hasta 267,6 MPa, pero requirió presiones de preparación de comprimidos por encima de 120 MPa para obtener un comprimido de dureza suficiente (al menos 10 N, correspondiente a una resistencia a la tracción de al menos 0,2 MPa).

Ejemplo 11

Se evaluó la recompactabilidad mediante la preparación de comprimidos de gránulos a partir de cintas formadas mediante compactación con rodillo (30 bar) de formulaciones de material granulado de producto particulado de MCC:DCP coprocesado (75:25), productos de celulosa microcristalina comercialmente disponibles AVICEL® PH-102 y AVICEL® HFE-102, y combinaciones físicas de AVICEL® PH-102 con fosfato de calcio dibásico o manitol, respectivamente. Los datos de preparación de comprimidos para gránulos compactos a partir de la formulación de material granulado de vitamina C (el 69,5% del excipiente, el 30,0% de vitamina C y el 0,5% de estearato de magnesio) se presentan en la figura 19. Los datos de preparación de comprimidos para los gránulos compactados a partir de la formulación de material granulado de placebo (el 99% de excipiente y el 1% de estearato de magnesio)

se presentan en la figura 20. El producto particulado de MCC:DCP mostró una recompactibilidad superior en comparación con ambos excipientes comerciales cuando se sometió a prueba en o bien la formulación con el 30% de vitamina C o bien la formulación de placebo.

#### Ejemplo 12

- 5 Se sometieron a prueba la friabilidad y la disgregación para comprimidos de vitamina C que contenían los productos particulados de MCC:DCP en comparación con celulosa microcristalina o combinaciones físicas de excipientes comerciales.

10 Se prepararon comprimidos a partir de gránulos con el 30% de vitamina C (producidos triturando cintas formadas mediante la compactación con rodillo de formulaciones de material granulado de excipientes variables a 30 bar) usando una prensa rotatoria Manesty D4 a 30 rpm usando herramientas cóncavas normales redondas de 12 milímetros. Se determinó la friabilidad de los comprimidos como el % de pérdida de peso haciendo rotar 20 comprimidos en un comprobador de la friabilidad PTF1 de Pharma Test PTF1 durante cuatro minutos a 25 rotaciones por minuto (un total de 100 rotaciones). Se comprimieron los comprimidos en la prensa rotatoria Manesty D4 a 15 kN de fuerza de compresión. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 9.

15 Tabla 9: Friabilidad de comprimidos de vitamina C

Excipiente en gránulos de vitamina C compactados con rodillo	Friabilidad, %
Producto particulado de MCC:DCP coprocesado (75:25)	0,16
AVICEL® PH-101	0,31
Combinación física de AVICEL® PH-101 y fosfato de dicalcio anhidro DC (75:25)	0,32
Combinación física de AVICEL® PH-101 y fosfato de dicalcio anhidro DC (65:35)	0,56
Combinación física de AVICEL® PH-101 y lactosa anhidra DC (50:50)	0,32

20 Se notifican los datos de desintegración en la tabla 10 para comprimidos preparados a partir de los gránulos de vitamina C variando la fuerza de preparación de comprimidos para obtener una dureza similar. Se determinó el tiempo de desintegración usando el comprobador de la desintegración PTZ2 de Pharma Test. El tiempo de desintegración de comprimidos preparados usando el producto particulado de MCC:DCP coprocesado (75:25) es más corto que el tiempo de desintegración de comprimidos preparados usando o bien AVICEL® PH-101 o bien combinaciones físicas.

Tabla 10: Tiempo de desintegración para comprimidos de vitamina C

Excipiente en gránulos compactados con rodillo	Dureza, N	Tiempo de desintegración, segundos
Producto particulado de MCC:DCP coprocesado (75:25)	119	24
AVICEL® PH-101	124	33
Combinación física de AVICEL® PH-101 y fosfato de calcio dibásico anhidro DC (75:25)	123	35
Combinación física de AVICEL® PH-101 y fosfato de dicalcio anhidro DC (65:35)	124	40
Combinación física de AVICEL® PH-101 y lactosa anhidra DC (50:50)	122	340

## REIVINDICACIONES

1. Composición coprocesada útil como excipiente farmacéutico que comprende partículas de al menos un fosfato de calcio y partículas de celulosa microcristalina; en la que la celulosa microcristalina y el al menos un fosfato de calcio están presentes (i) en una razón en peso de desde 85:15 hasta 55:45 de celulosa microcristalina:fosfato de calcio; y (ii) en una cantidad de al menos 70% en peso de la composición coprocesada.
2. Composición coprocesada según la reivindicación 1, en la que al menos una parte de las partículas del al menos un fosfato de calcio está integrada dentro de poros de la celulosa microcristalina.
3. Composición coprocesada según la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de aglomerados particulados secos.
4. Composición coprocesada según la reivindicación 3, en la que los aglomerados se obtienen formando una suspensión acuosa bien dispersa de celulosa microcristalina y al menos un fosfato de calcio particulado y secando la suspensión acuosa.
5. Composición coprocesada según la reivindicación 1, en la que dicho al menos un fosfato de calcio incluye fosfato de calcio dibásico.
6. Composición coprocesada según la reivindicación 1, en la que celulosa microcristalina y el al menos un fosfato de calcio están presentes en una razón en peso de desde aproximadamente 80:20 hasta aproximadamente 60:40 de celulosa microcristalina:fosfato de calcio.
7. Composición coprocesada según la reivindicación 1, en la que el al menos un fosfato de calcio tiene un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ .
8. Composición coprocesada según la reivindicación 1, en la que el al menos un fosfato de calcio tiene un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ .
9. Composición coprocesada según la reivindicación 1, en la que el fosfato de calcio incluye al menos uno de fosfato de calcio dibásico dihidratado o fosfato de calcio dibásico anhidro.
10. Composición coprocesada según la reivindicación 3, en la que la celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ .
11. Procedimiento para preparar una composición útil como excipiente farmacéutico, que comprende:
  - a) formar una suspensión acuosa bien dispersa de celulosa microcristalina y al menos un fosfato de calcio en el que la celulosa microcristalina y el al menos un fosfato de calcio están presentes (i) en una razón en peso de desde 85:15 hasta 55:45 de celulosa microcristalina:fosfato de calcio; y (ii) en una cantidad de al menos el 70% en peso de la composición coprocesada; y
  - b) secar la suspensión acuosa retirando agua de la misma para producir un producto particulado.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el secado se lleva a cabo mediante secado por pulverización.
13. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la suspensión acuosa contiene del 10 al 30 por ciento en peso de sólidos.
14. Formulación de material granulado o de comprimido que comprende la composición coprocesada según la reivindicación 1 y al menos un principio activo.
15. Formulación de material granulado o de comprimido según la reivindicación 14, que comprende adicionalmente al menos un lubricante.
16. Formulación de material granulado o de comprimido según la reivindicación 14, que comprende adicionalmente al menos un disgregante.
17. Método que comprende las etapas de:
  - a) aplicar presión a una formulación de material granulado para formar un material compacto, en el que la formulación de material granulado comprende la composición coprocesada según la reivindicación 1 y al menos un principio activo; y
  - b) moler el material compacto para formar un material granulado.
18. Método según la reivindicación 17, que comprende una etapa adicional de:
  - c) recompactar el material granulado para formar una forma de dosificación sólida.

FIGURA 1

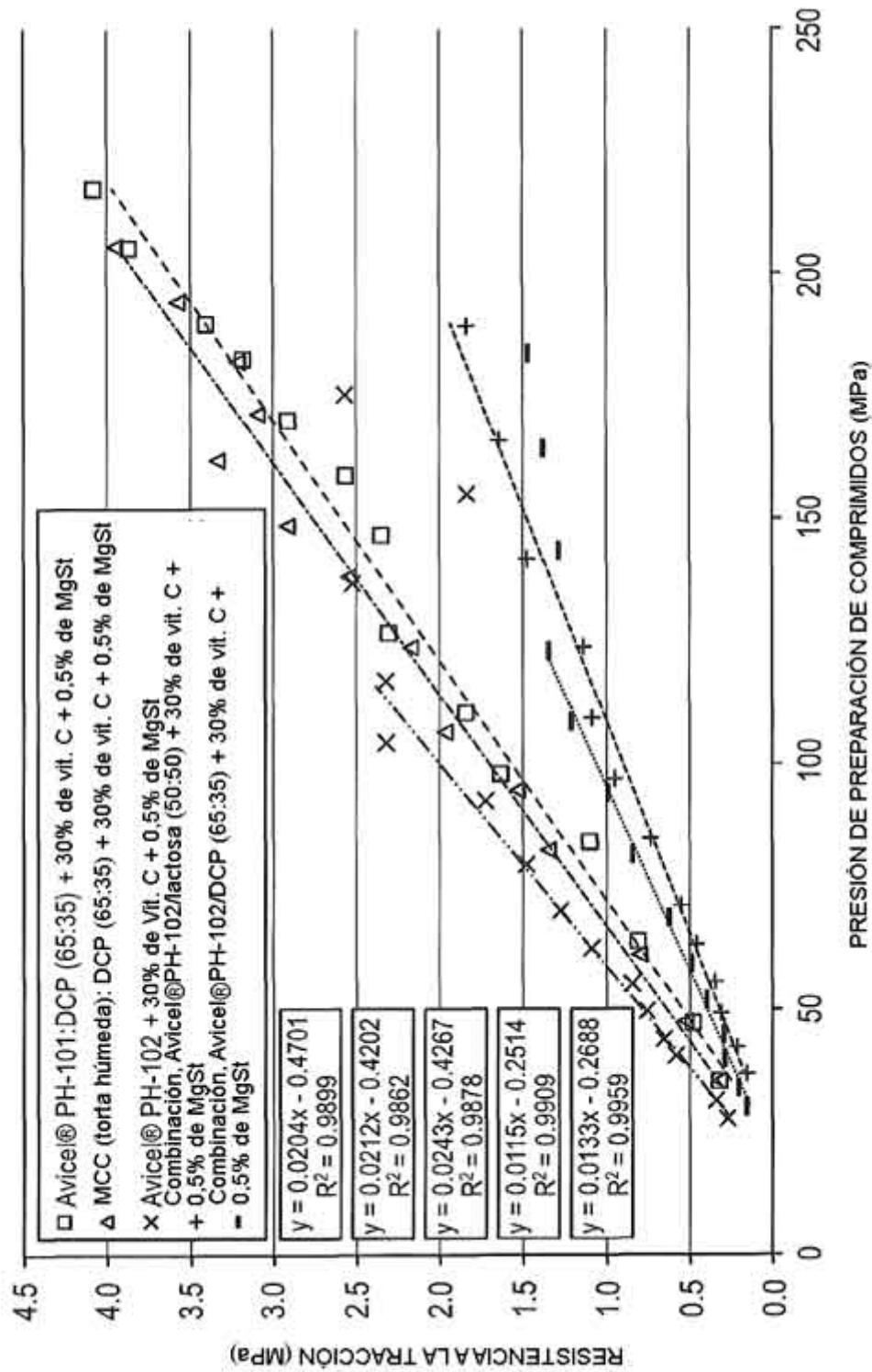


FIGURA 2

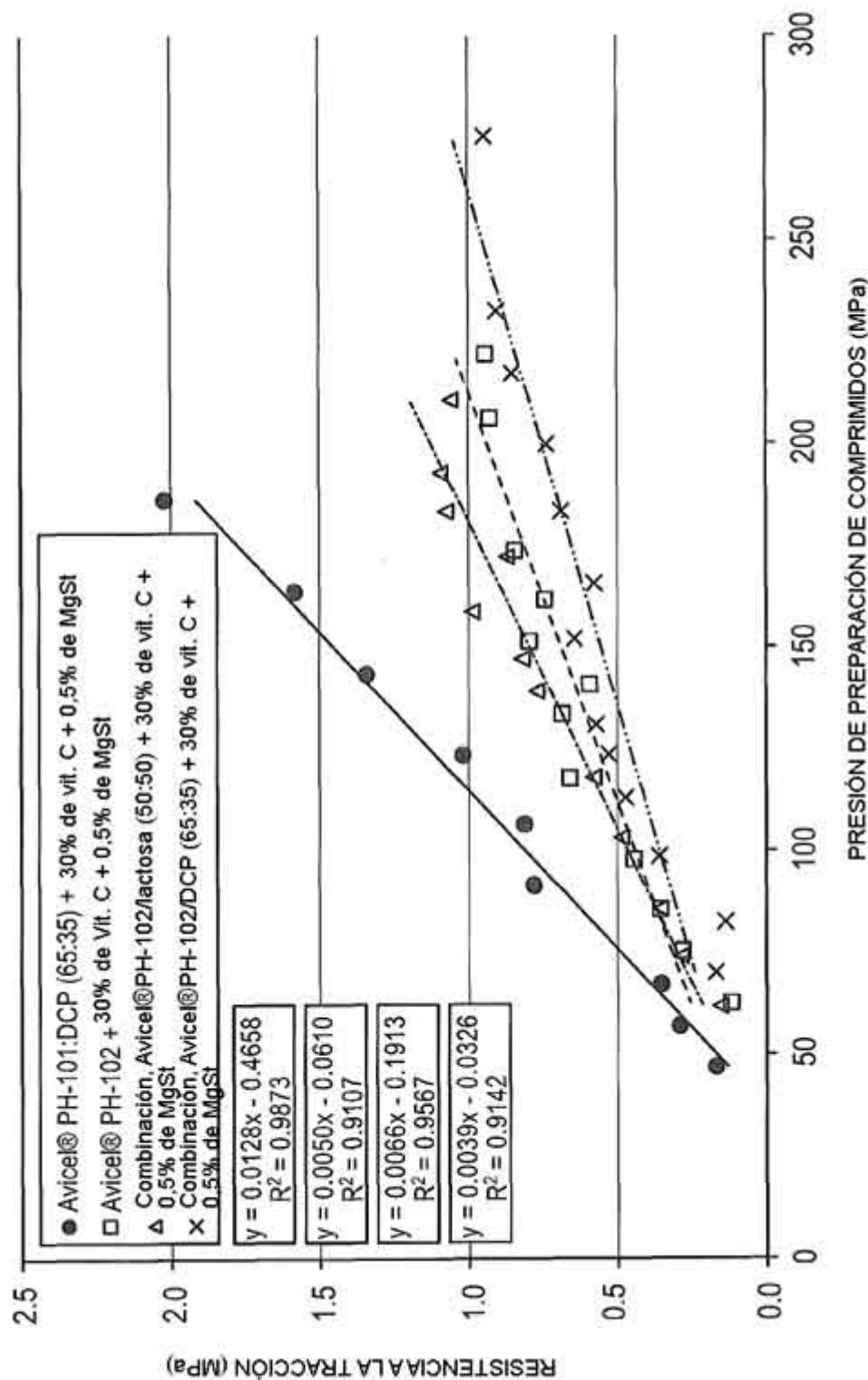


FIGURA 3

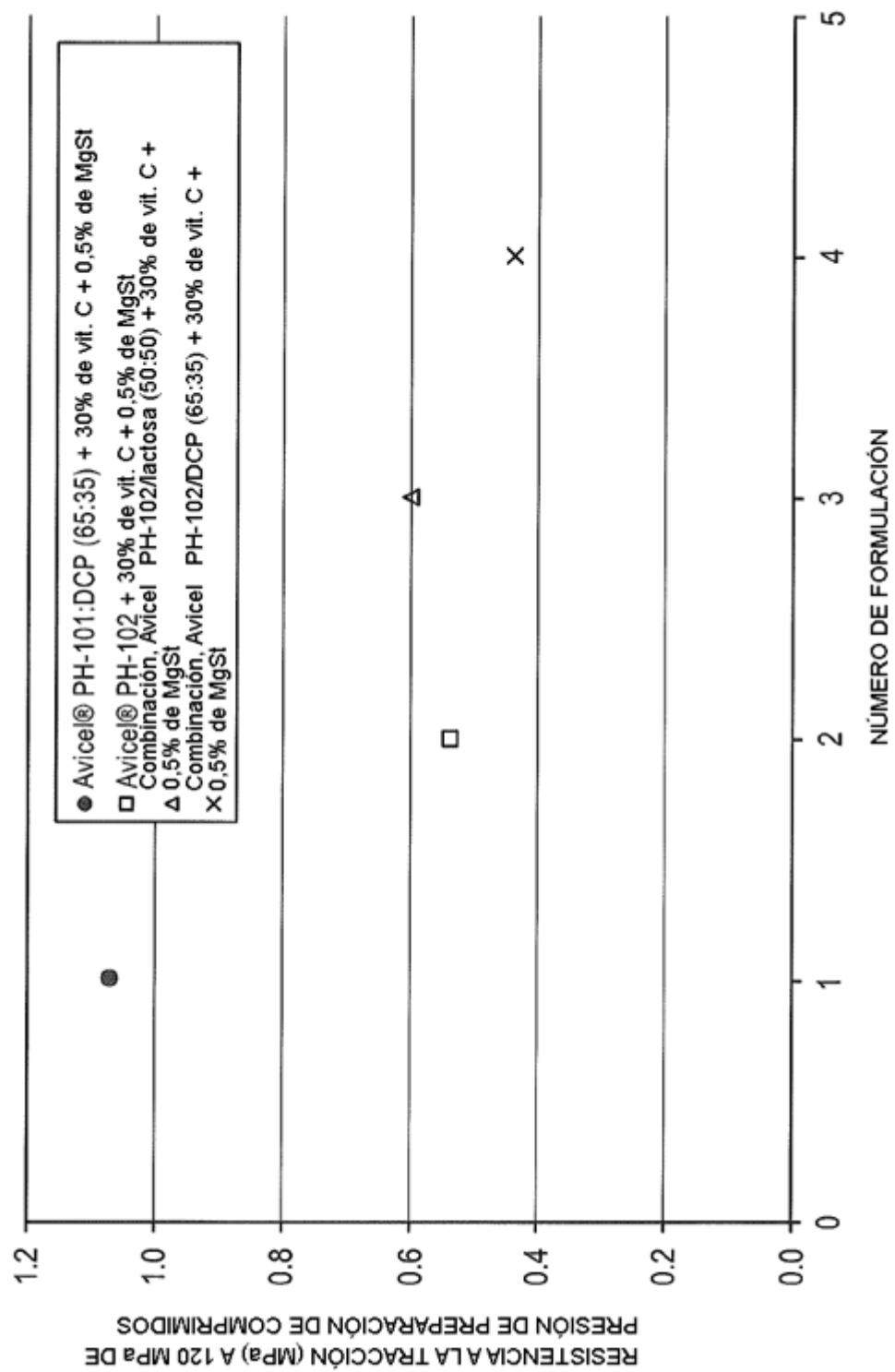


FIGURA 4

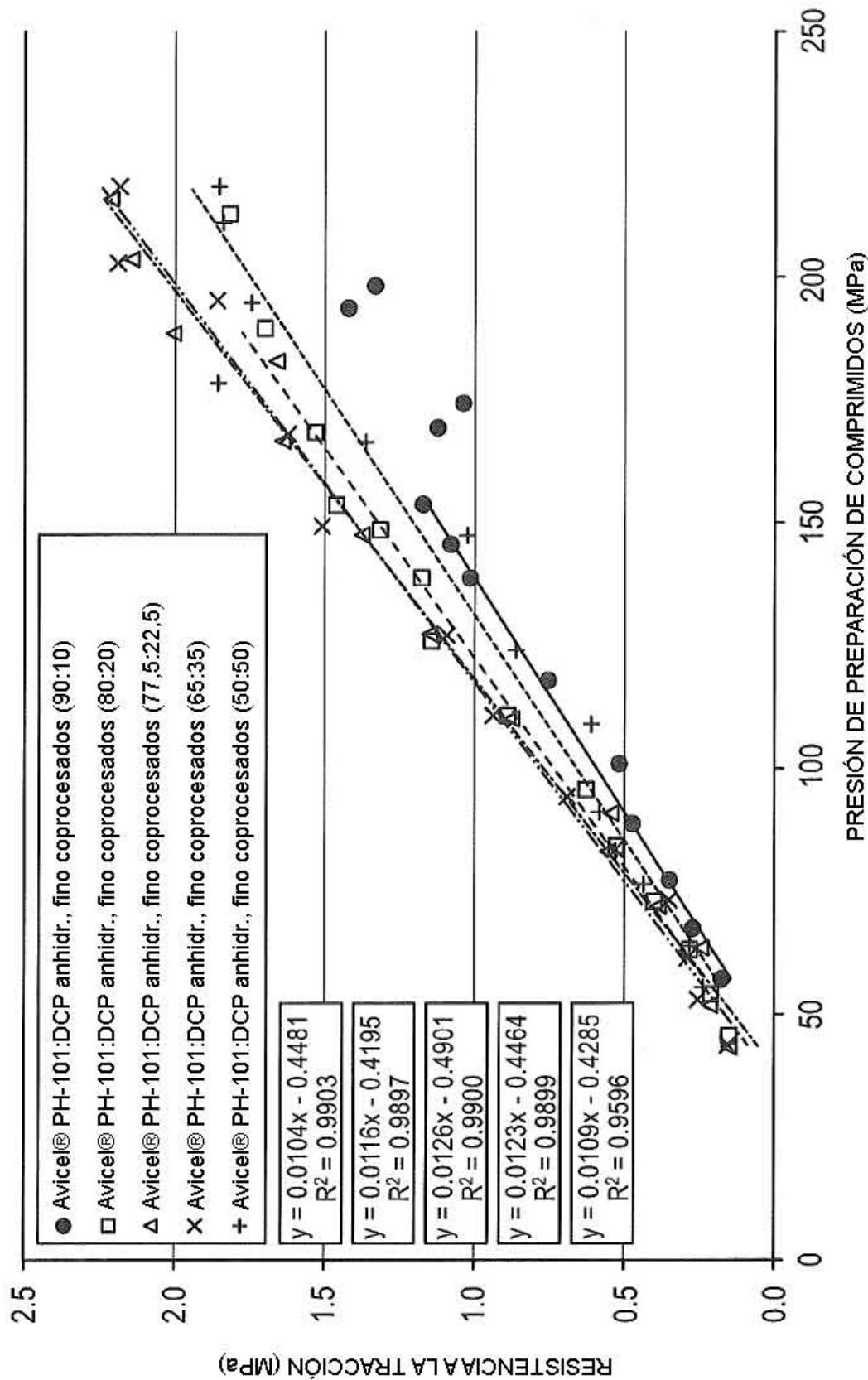


FIGURA 5

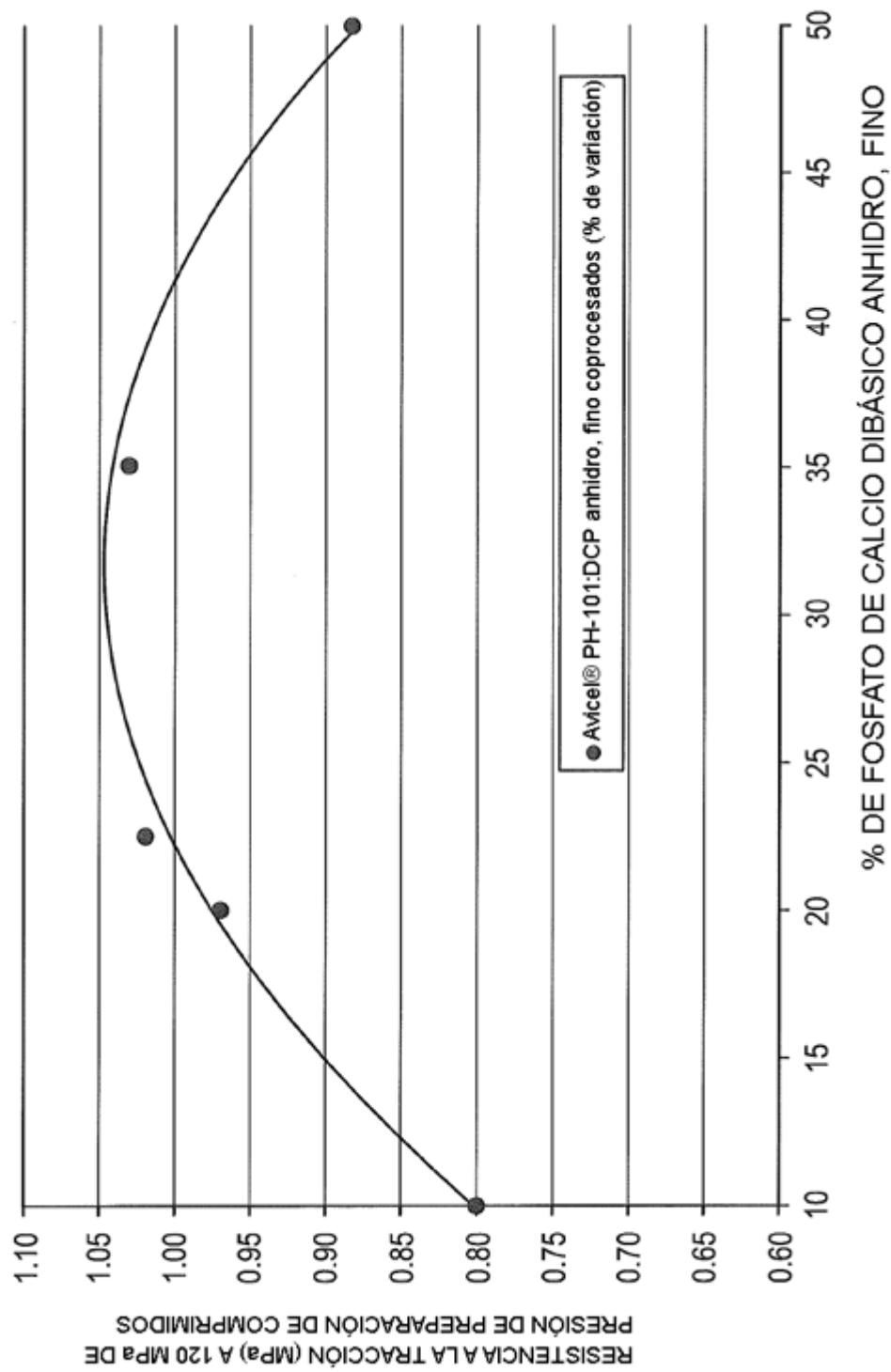


FIGURA 6

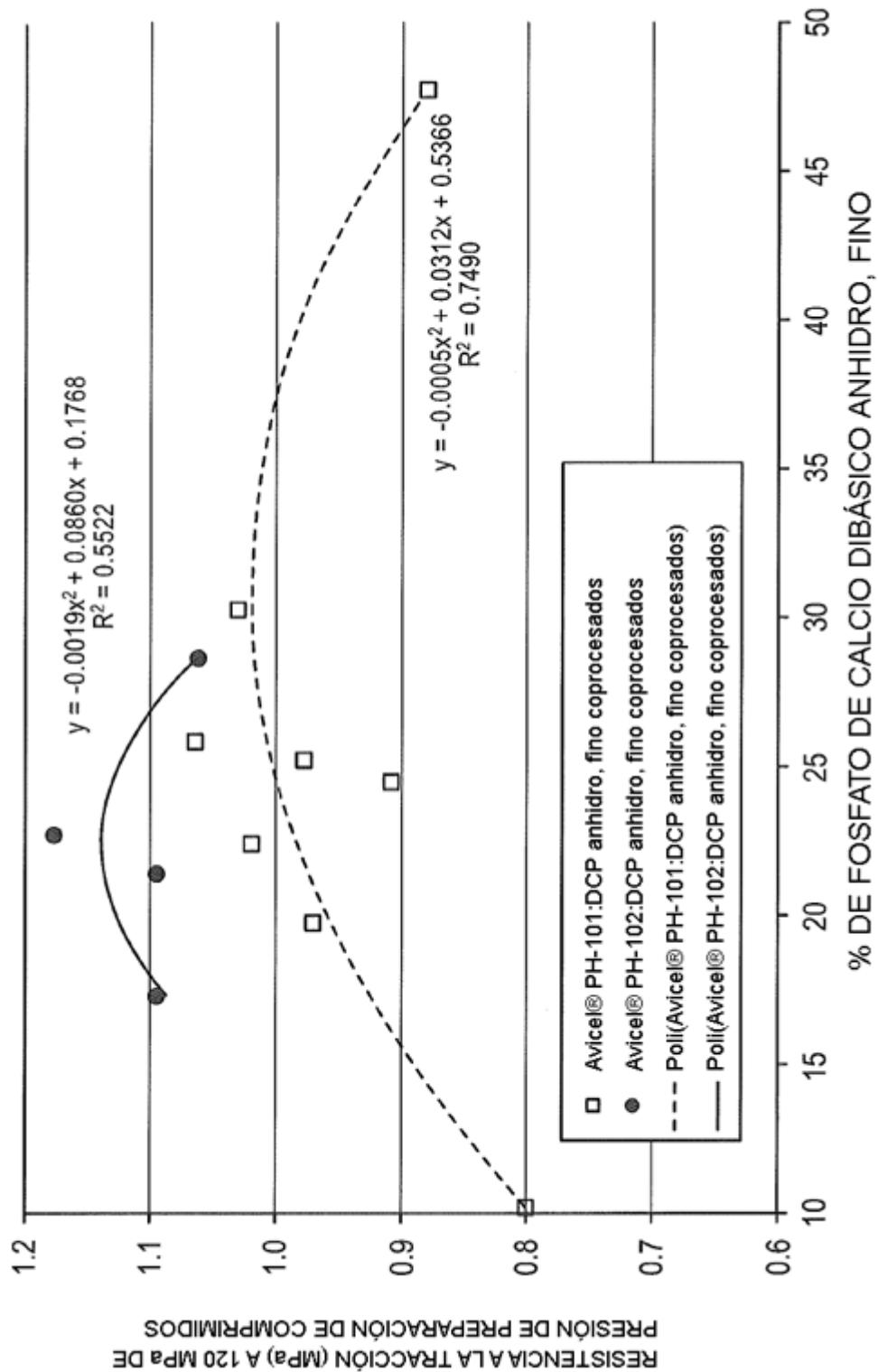


FIGURA 7

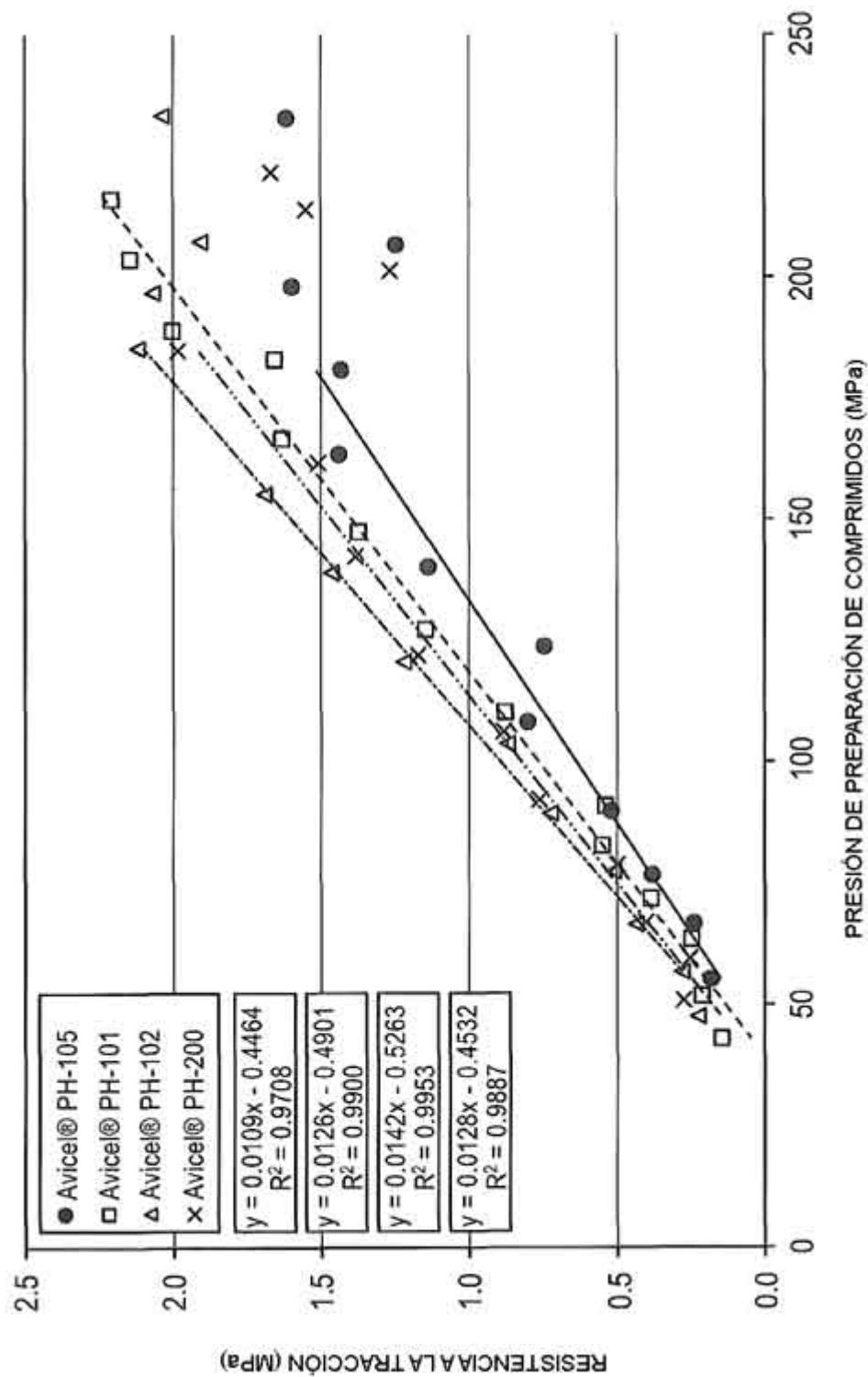


FIGURA 8

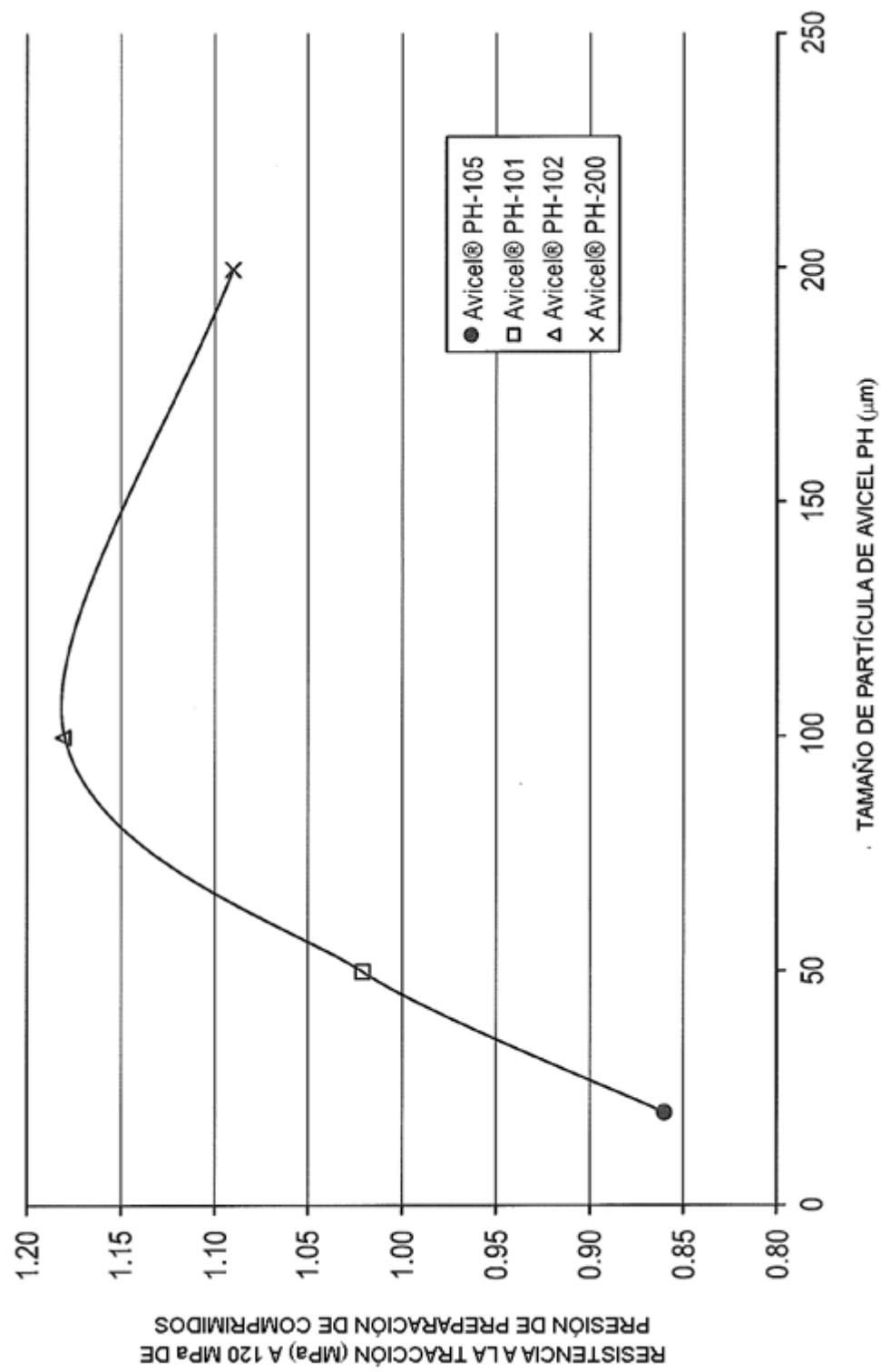


FIGURA 9

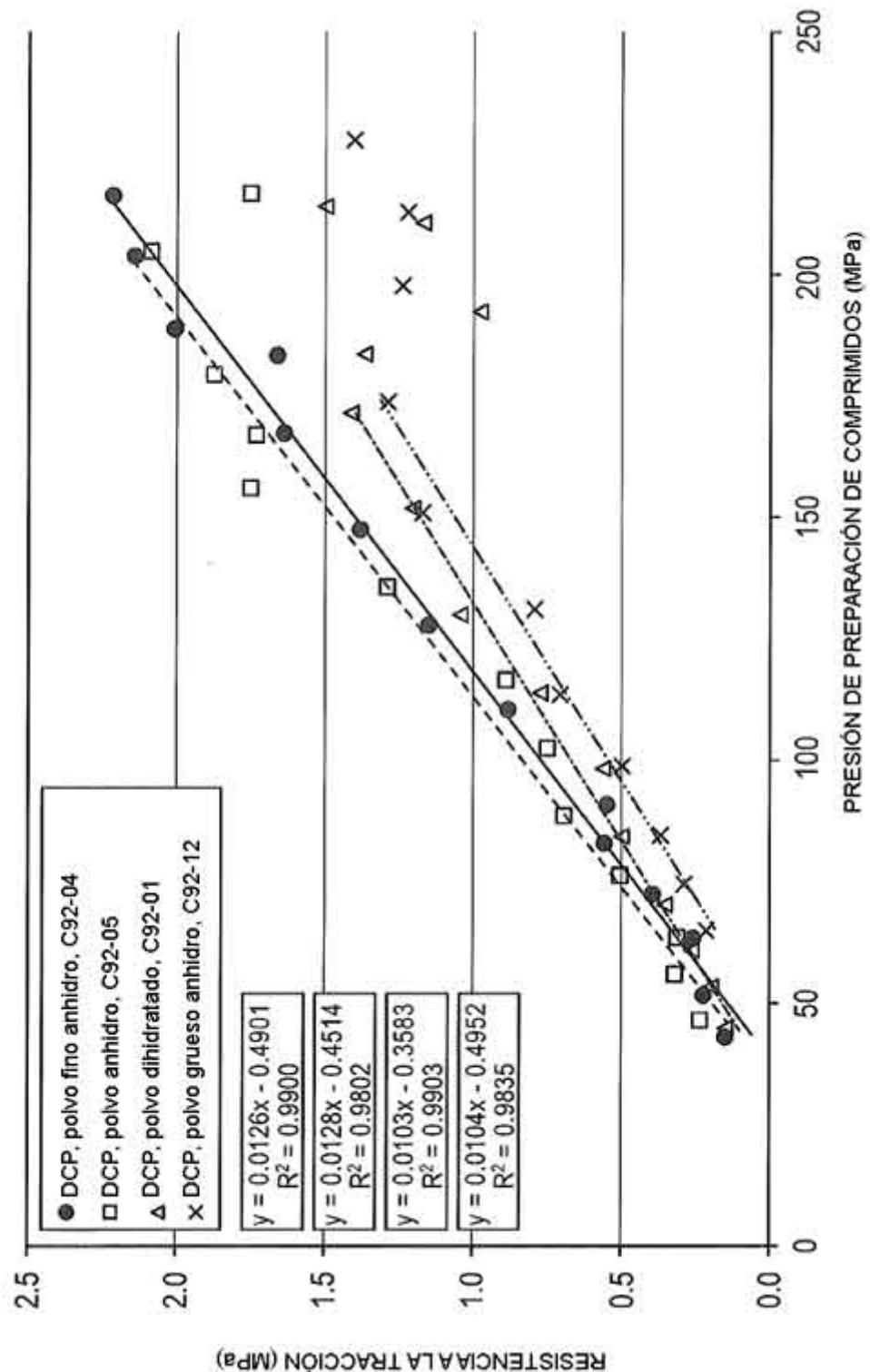


FIGURA 10

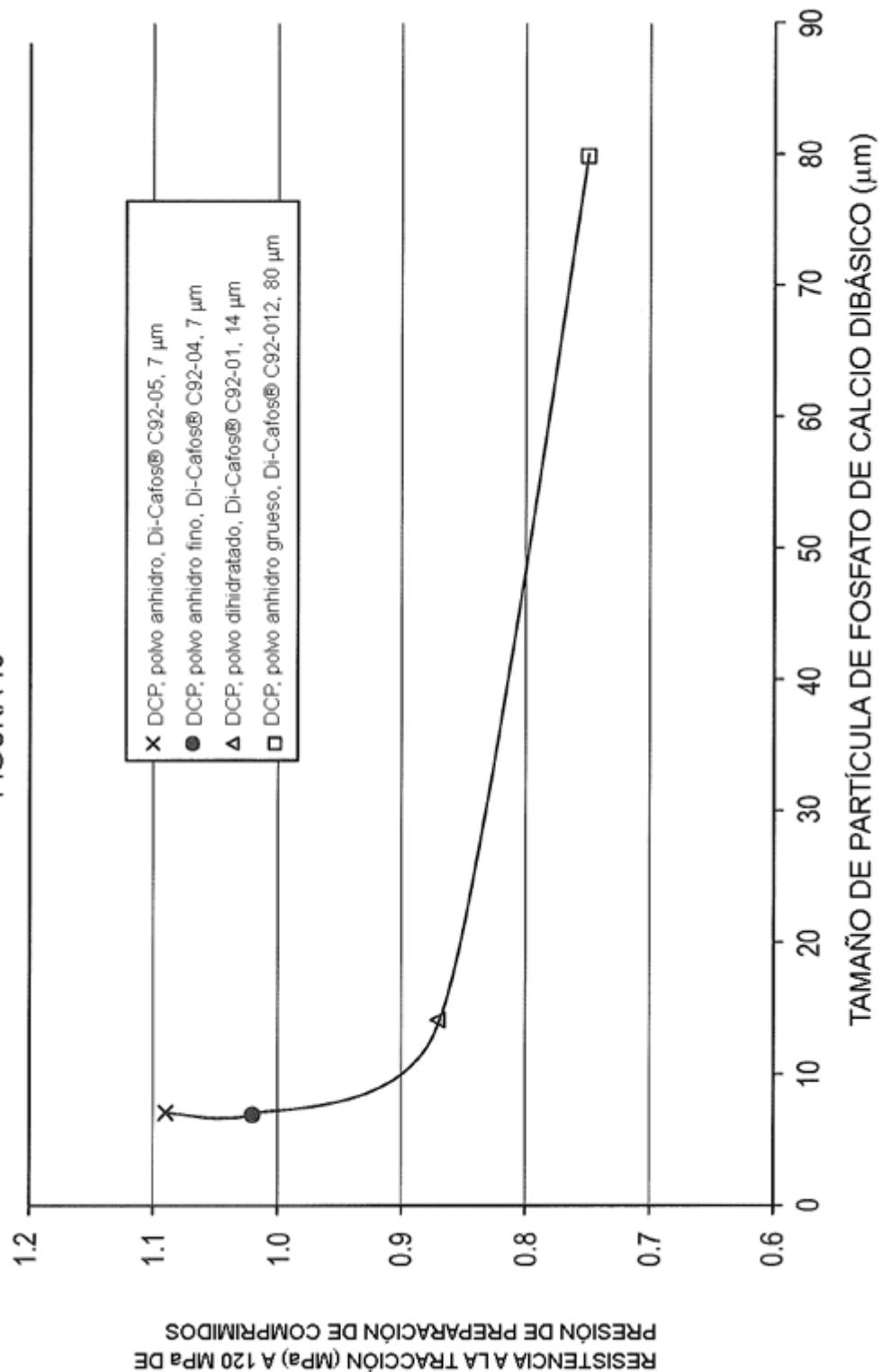


FIGURA 11

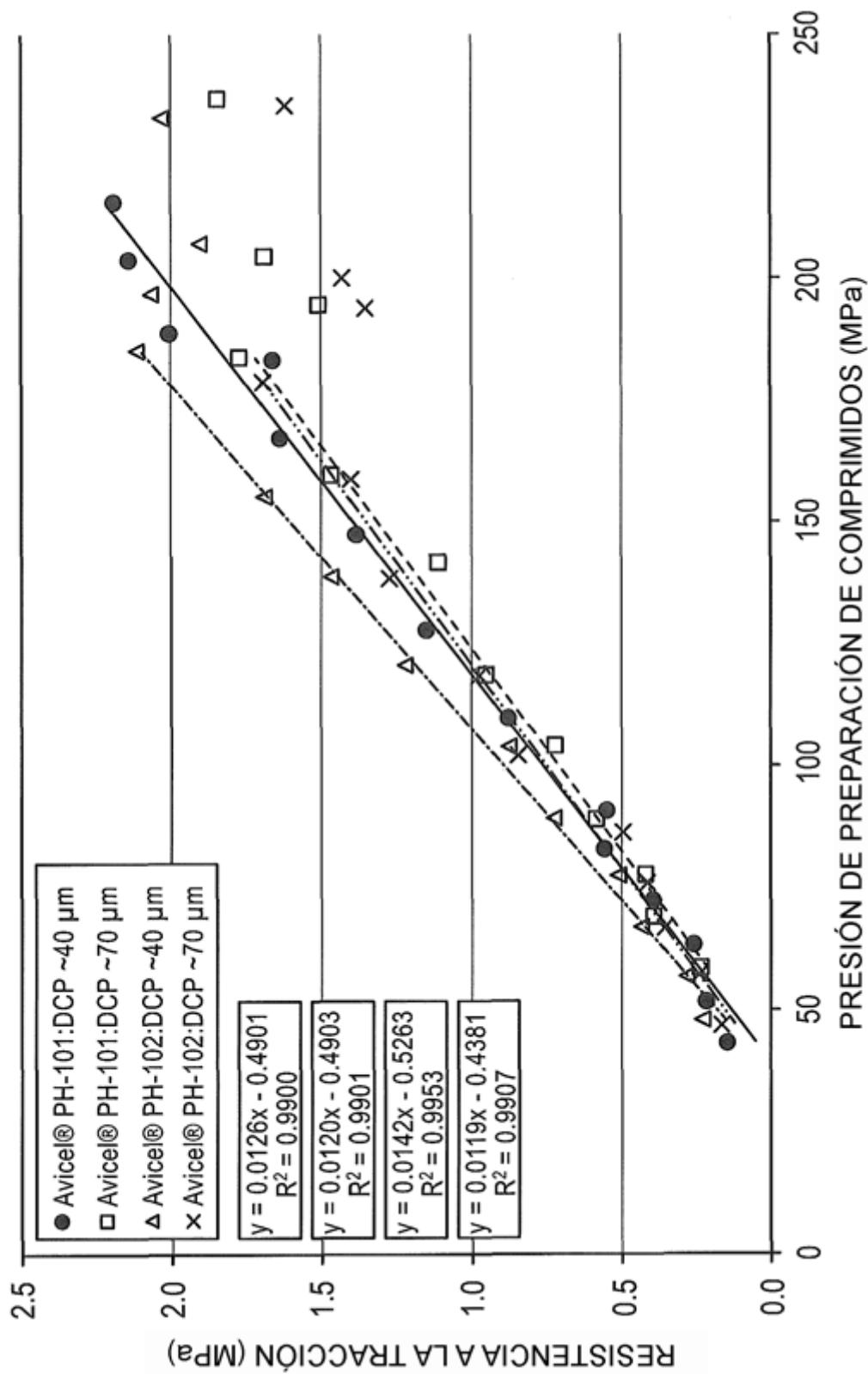


FIGURA 12

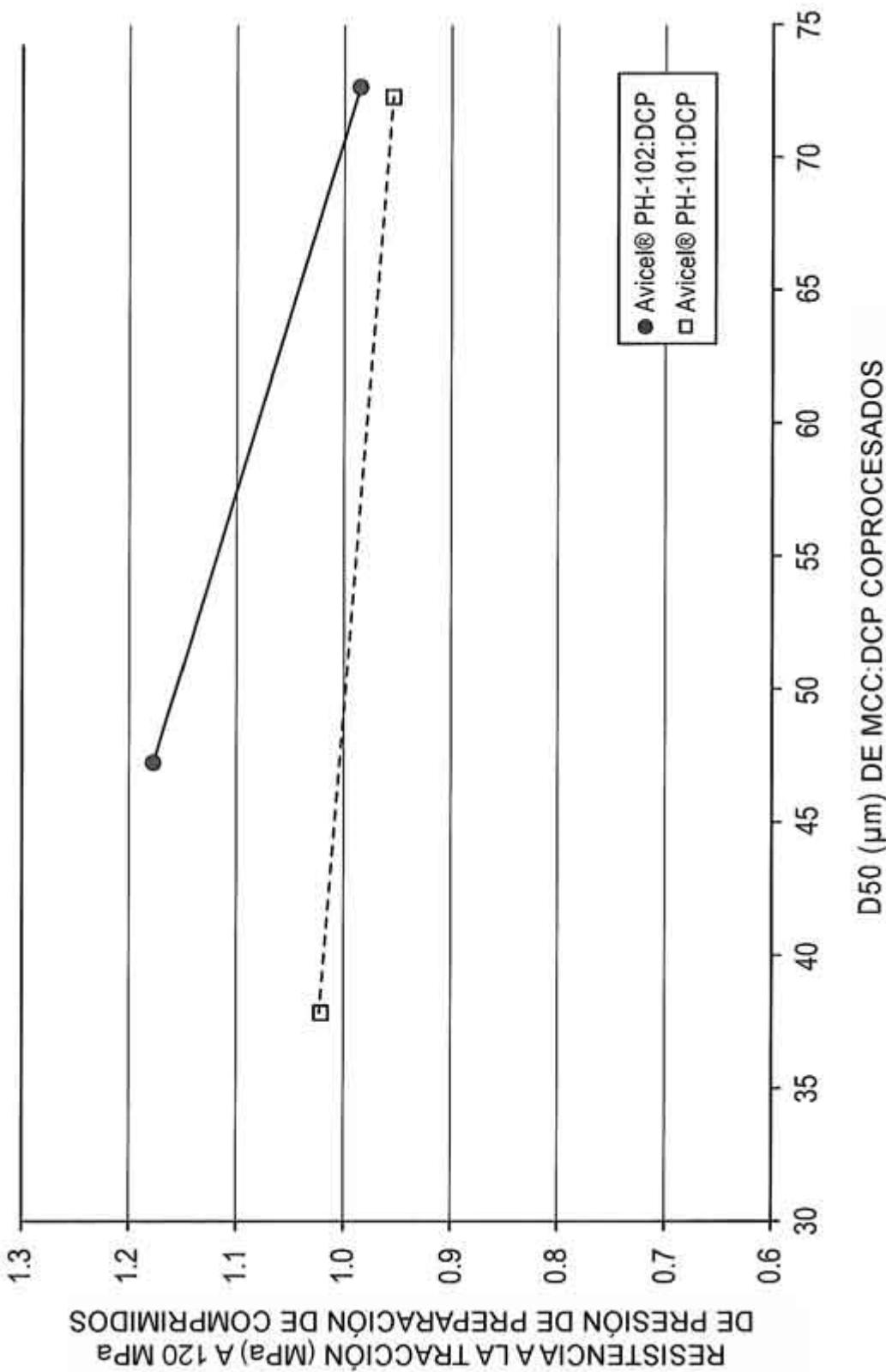


FIGURA 13

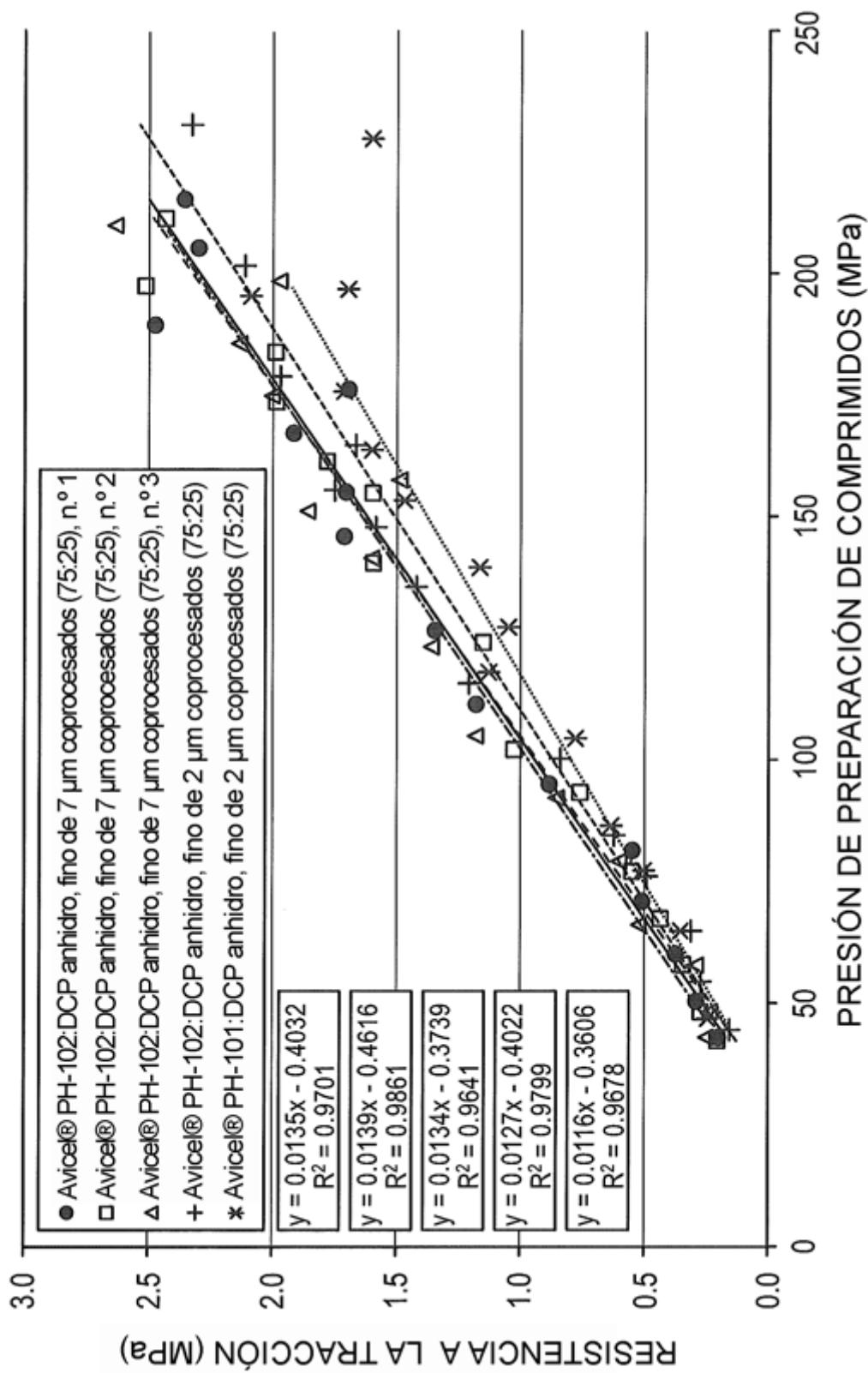


FIGURA 14

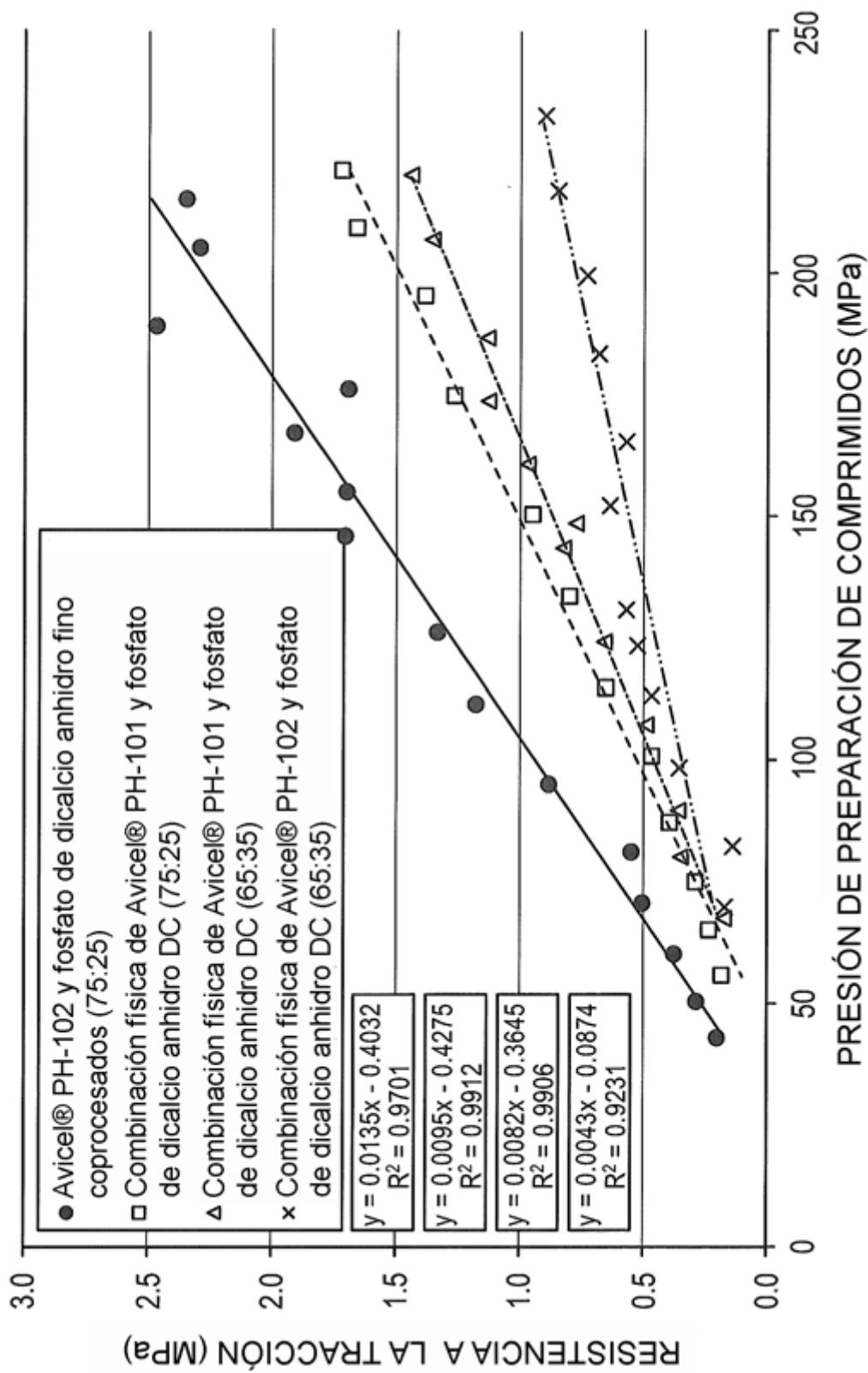


FIGURA 15

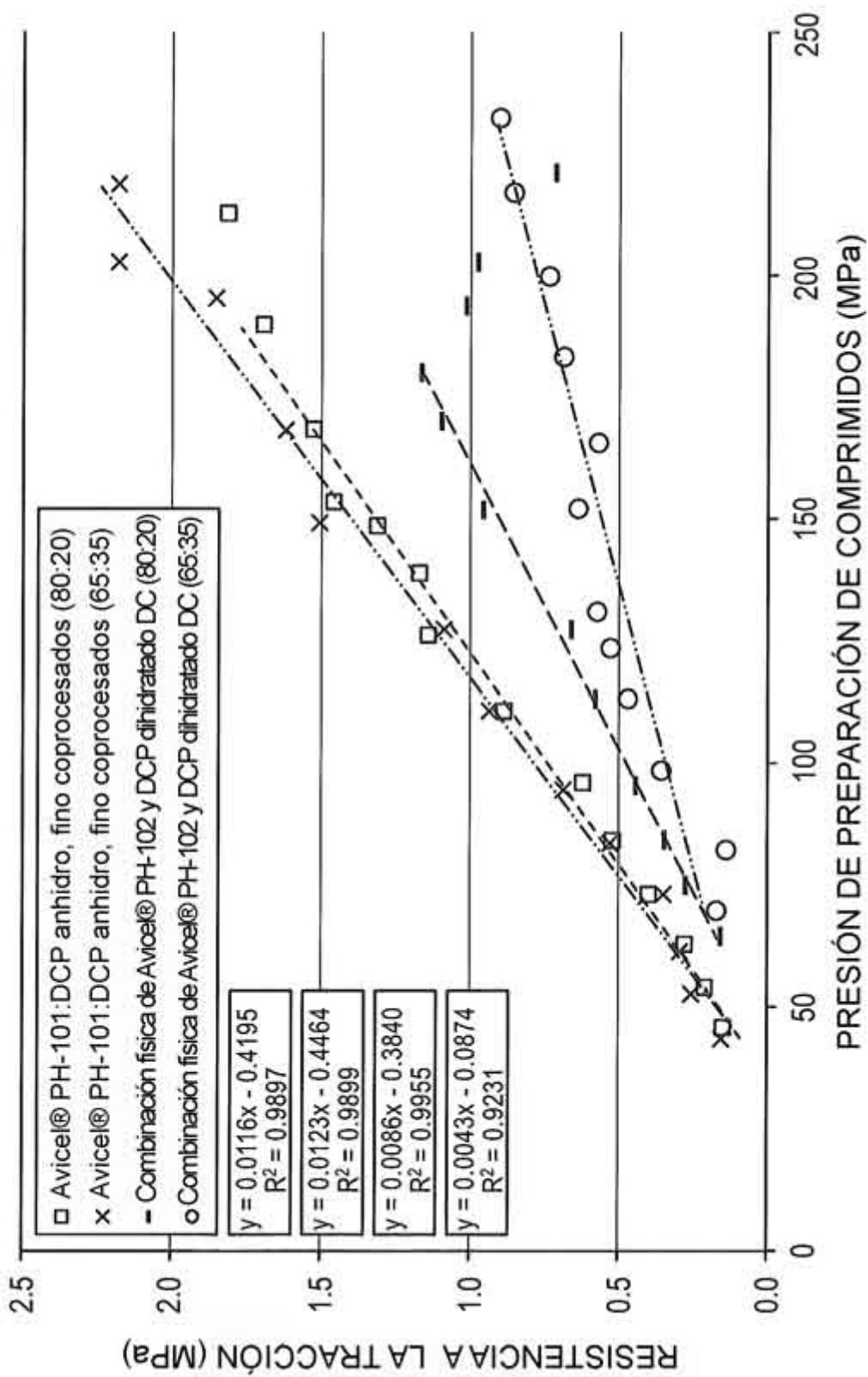


FIGURA 16

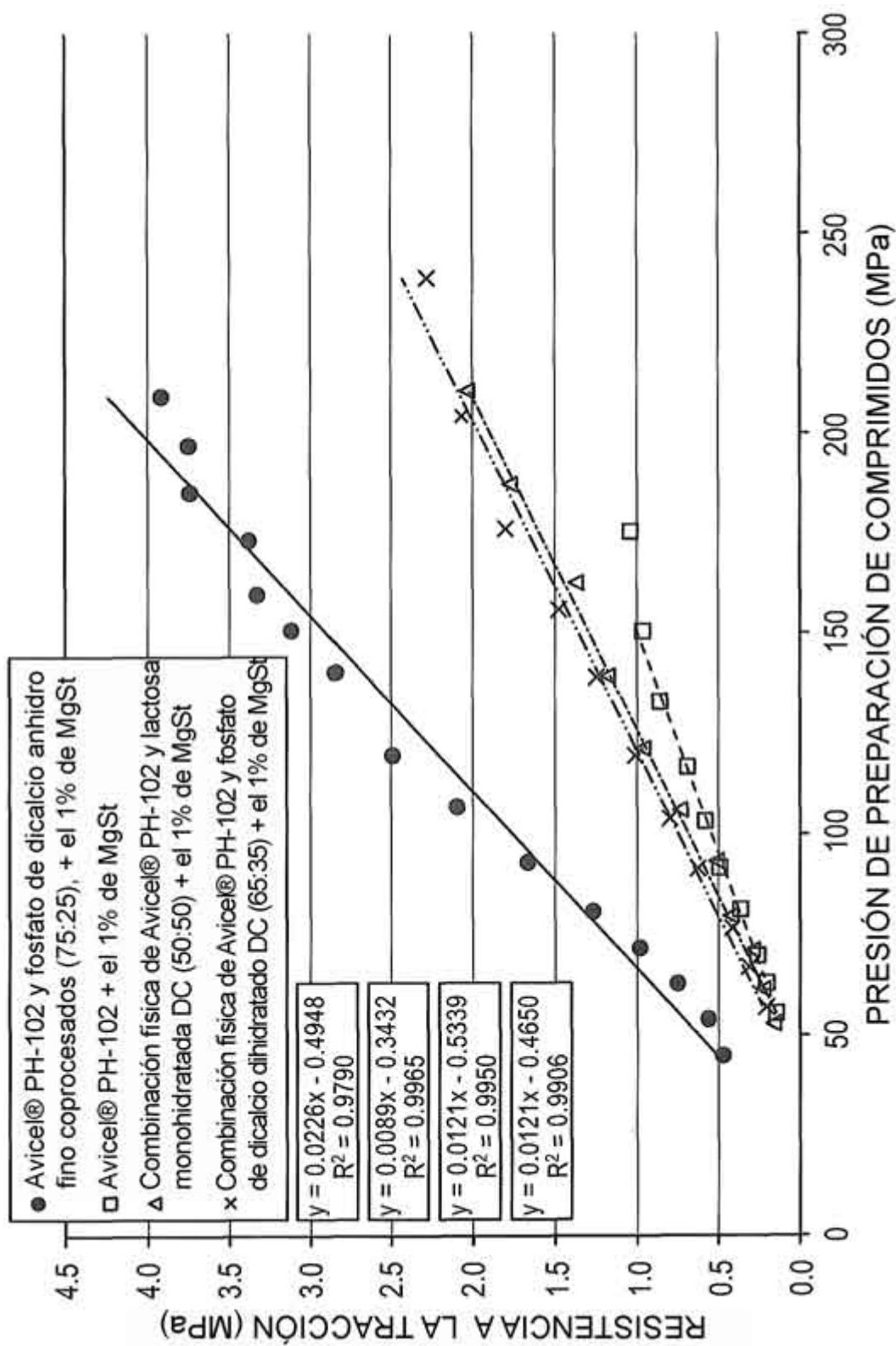


FIGURA 17

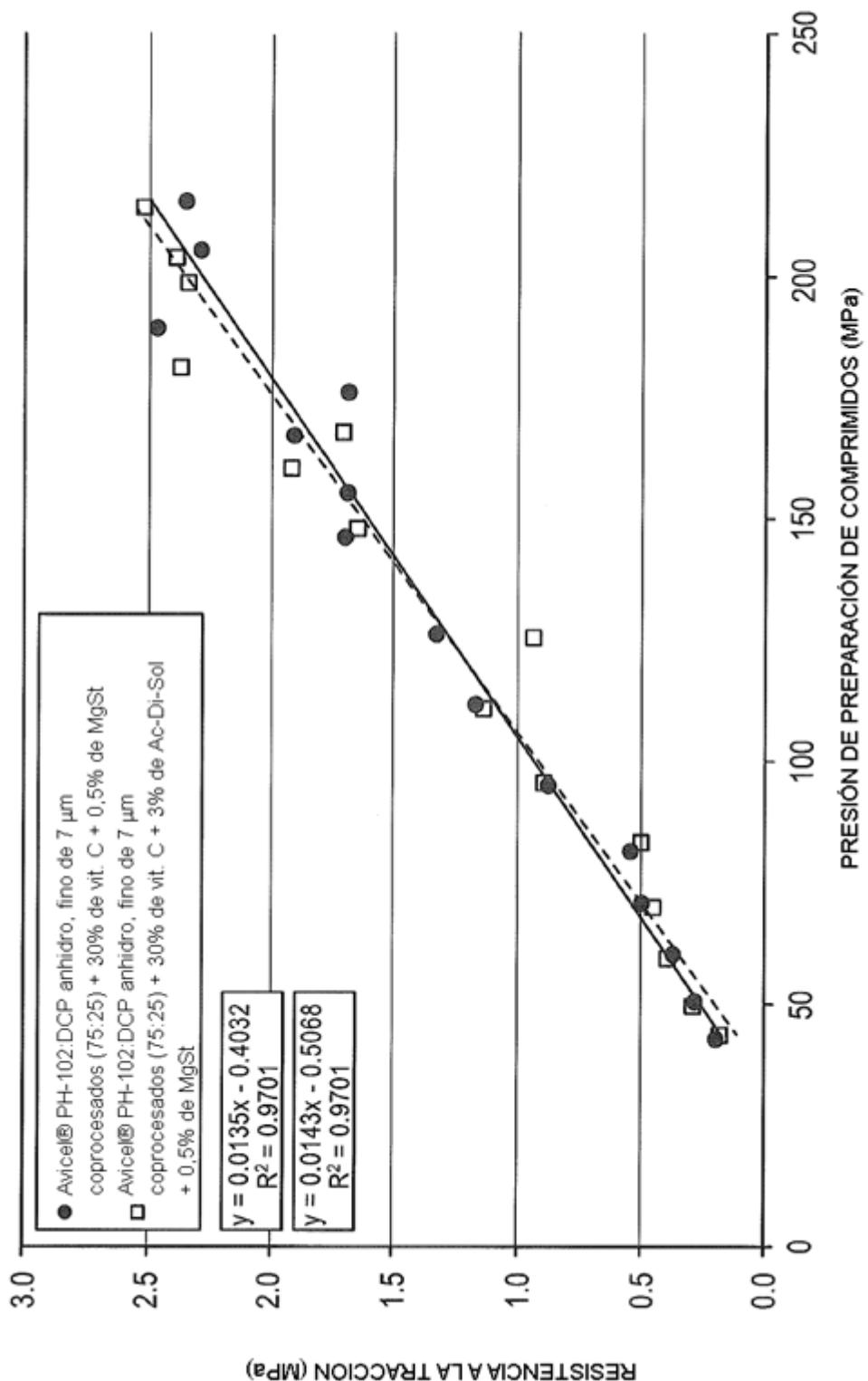


FIGURA 18

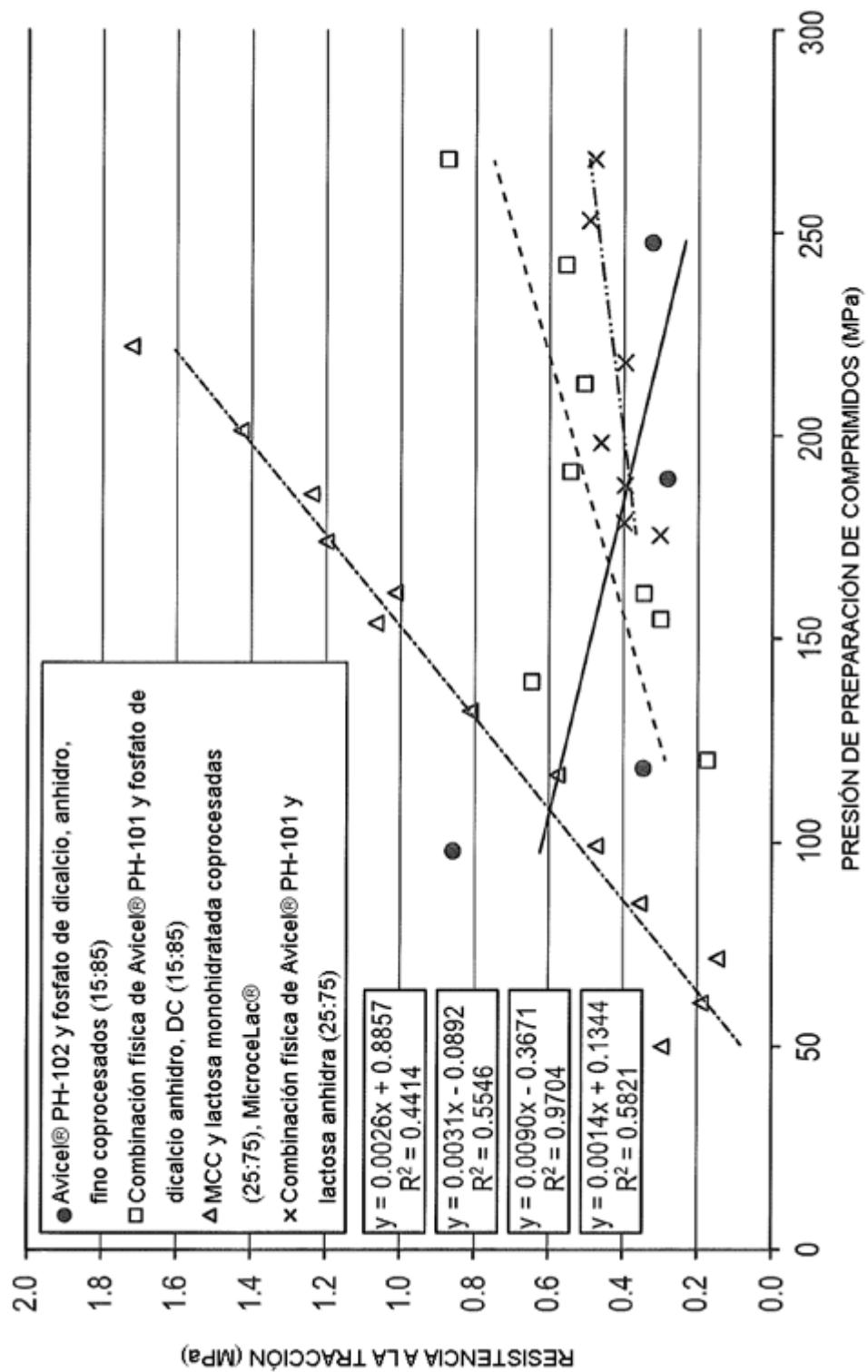


FIGURA 19

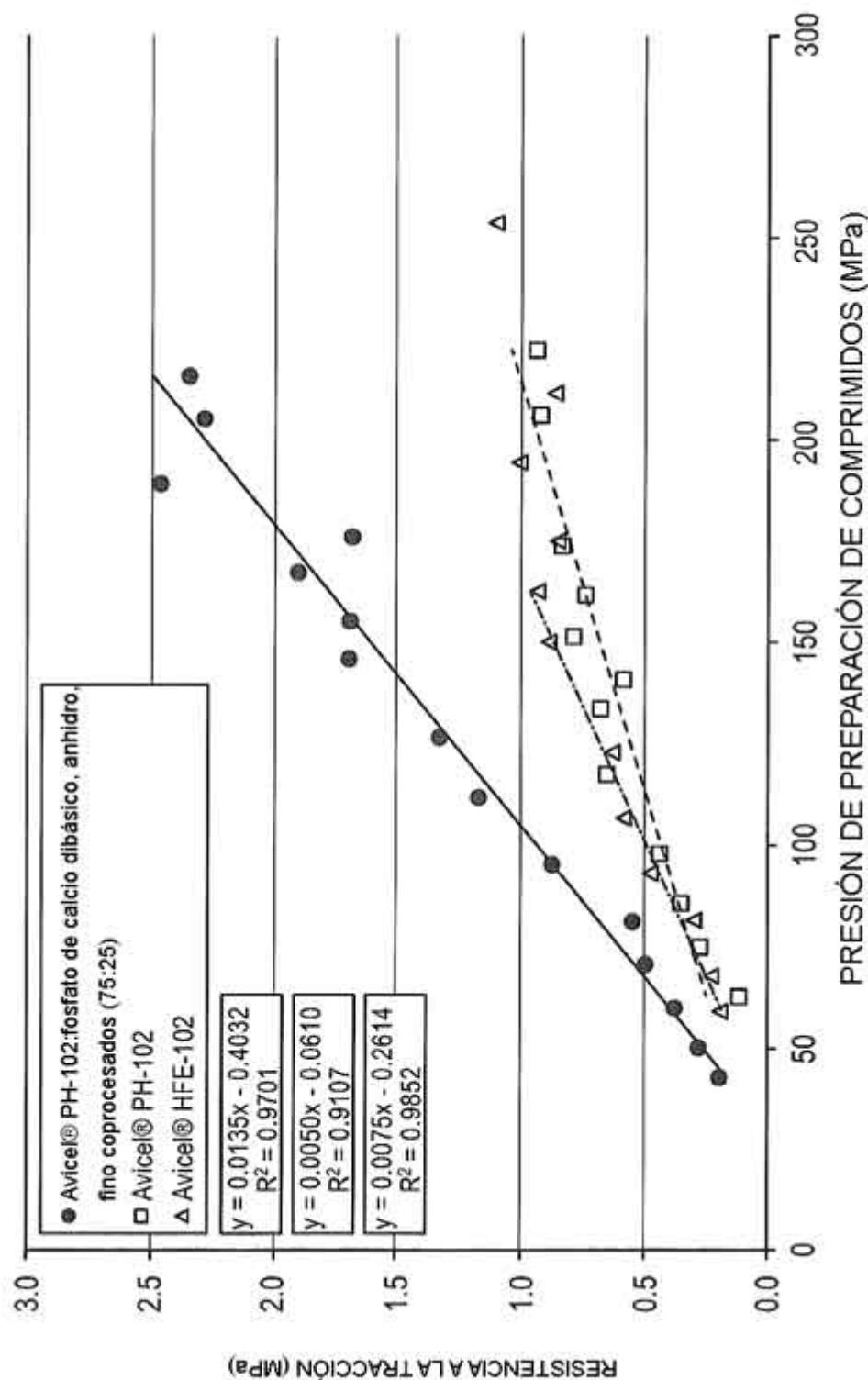


FIGURA 20

