

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 081**

51 Int. Cl.:

A61J 3/02 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A23P 10/25 (2006.01)
A23G 3/34 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2008** **PCT/EP2008/006283**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2009** **WO09015880**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2008** **E 08785228 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018** **EP 2175740**

54 Título: **Dextrosa comprimible directamente**

30 Prioridad:

31.07.2007 EP 07015044

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
16.10.2018

73 Titular/es:

CARGILL, INCORPORATED (100.0%)
15407 McGinty Road West
Wayzata, MN 55391, US

72 Inventor/es:

BRYN, KATLEEN, ROSA, FRANÇOIS, ALBERT y
MEEUS, LIESBETH, MARIA, FERNANDE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 686 081 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

Dextrosa comprimible directamente

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición de dextrosa comprimible directamente mediante compresión y posterior granulación, y un procedimiento para preparar formulaciones farmacéuticas o formulaciones alimentarias en forma de pastilla utilizando la composición de dextrosa comprimible directamente.

Las pastillas comprimidas representan la forma farmacéutica más popular, siendo las pastillas comprimidas el objeto de aproximadamente la mitad de todas las prescripciones dispensadas. Existen en la actualidad tres métodos básicos para preparar comercialmente pastillas comprimidas. Son estos la compresión directa, la granulación seca seguida de compresión y la granulación húmeda seguida de secado y compresión.

El método de compresión directa implica compactar directamente una combinación de uno o varios ingredientes activos y uno o varios materiales inertes, denominados excipientes, por medio de una prensa para comprimir pastillas. Este método ofrece la ventaja de requerir solamente un pequeño número de pasos de producción, pero también presenta muchas limitaciones tecnológicas. Por ejemplo, solo se puede emplear la compresión directa si por simple mezcladura se puede obtener una mezcla suficientemente homogénea, si las propiedades de flujo de la mezcla son satisfactorias y si los ingredientes de la mezcla permiten la compresión directa.

En los casos en donde no se pueda utilizar la compresión directa debido a la naturaleza de las sustancias activas utilizadas u otros ingredientes, lo que ocurre a menudo, se utiliza el método denominado de granulación. La granulación es un proceso en el cual se hace que partículas de polvo primarias formen entidades de mayor tamaño denominadas gránulos. La granulación permite evitar la segregación de los constituyentes de la mezcla de polvos, mejorar las propiedades de flujo de la mezcla de polvos y mejorar las características de compactación de la mezcla de polvos.

Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos básicos, a saber, los métodos húmedos, que utilizan un líquido en el proceso, y los métodos secos, en los que no se utiliza líquido. La granulación húmeda se emplea con mayor frecuencia e implica múltiples pasos, entre ellos: conglomerar partículas de polvo primarias secas de ingredientes activos y excipientes en presencia de un fluido de granulación, con agitación, utilizando mezcladores con baja cizalladura o con cizalladura elevada o lechos fluidizados, tamizar en húmedo para eliminar terrones más grandes, secar el granulado y moler o tamizar el granulado seco para conseguir un granulado que tenga la distribución de tamaños de gránulo deseada. Posteriormente se puede comprimir el granulado obtenido para dar pastillas, encapsularlo o envasarlo en sobres.

En los métodos de granulación en seco, se conglomeran a alta presión las partículas de polvo primarias. En farmacia, se emplean comúnmente dos métodos para la granulación en seco. O bien se prepara una pastilla grande (denominada "briqueta") en una prensa para comprimir pastillas de alta potencia (un proceso denominado "briqueteado") o bien se compacta entre dos rodillos el polvo para producir las denominadas "escamas" (un proceso denominado "compactación con rodillos"). En ambos casos, se rompen los productos intermedios utilizando una técnica de molienda adecuada para producir un material granular, que habitualmente se tamiza para separar la fracción de tamaño deseada. El método de granulación en seco es particularmente útil para ingredientes activos que no se comprimen bien después de la granulación húmeda, o para los que son sensibles a la humedad o son termolábiles.

Para la granulación en seco se necesitan dos aparatos diferentes: en primer lugar, un aparato ("compactador") para compactar los polvos secos con el fin de generar materiales compactos, y en segundo lugar un aparato ("granulador") para aplastar estos materiales compactos formando gránulos. En los compactadores de rodillos comercialmente disponibles, el proceso de compactación con rodillos y granulación, es decir, el aplastamiento de los materiales compactos para dar gránulos, están combinados usualmente en un único compactador/granulador, comúnmente denominado "compactador de rodillos".

Habitualmente, las pastillas comprimidas producidas por los métodos antedichos están compuestas por ingredientes alimentarios (en el caso de pastillas comprimidas relacionadas con alimentos) o bien uno o varios ingredientes activos (en el caso de pastillas comprimidas farmacéuticas) y diversos materiales inertes, denominados excipientes. Los numerosos excipientes para compresión que actualmente se emplean para preparar pastillas se clasifican por lo general según su función, por ejemplo en (i) diluyentes (también denominados agentes conferentes de volumen y cargas), tales como lactosa o sorbitol, que proporcionan una cantidad de material que puede conformarse con precisión dando una pastilla comprimida, (ii) aglutinantes, tales como metilcelulosa, que mantienen juntos los ingredientes en la pastilla comprimida, (iii) lubricantes, tales como estearato de magnesio o polietilenglicol, que mejoran el desprendimiento de la pastilla comprimida desde la matriz y los punzones de la prensa para comprimir pastillas, y (iv) disgregantes, tales como almidón o celulosa, que ayudan a facilitar la ruptura de la pastilla cuando se la coloca en un entorno fluido, y (v) otras sustancias, por ejemplo emulsionantes y tensioactivos.

Como se ha mencionado más arriba, cuando se utilizan métodos de compresión directa la elección de los excipientes es sumamente crítica. En particular, los ingredientes activos y los excipientes deben ser "comprimibles directamente", es decir, deben tener buenas propiedades de flujo y las características de compactación requeridas

para producir pastillas resistentes. Los excipientes adecuados para la compresión directa son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diversos azúcares, tales como lactosa y sacarosa, y azúcar-alcoholes, tales como sorbitol y manitol.

La dextrosa (D-glucosa) en forma de polvo es uno de los azúcares que se han utilizado como diluyente en pastillas formadas por métodos de compresión directa. Normalmente se describen tres formas cristalinas de la dextrosa. Son estas (i) α -monohidrato de dextrosa, que tradicionalmente se produce por cristalización lenta y enfriando jarabes sobresaturados con un alto contenido de glucosa procedentes de la hidrólisis del almidón, (ii) α -dextrosa anhidra, que generalmente se produce disolviendo cristales de α -monohidrato de dextrosa en agua a temperaturas de 60 °C hasta 65 °C, por ejemplo, en autoclaves bajo alto vacío y en condiciones cuidadosamente controladas, y (iii) β -dextrosa anhidra, que se produce típicamente mediante un procedimiento de cristalización a alta temperatura.

Sin embargo, las formas cristalinas individuales de dextrosa mencionadas en lo que antecede no presentan suficiente compresibilidad. En general, se acepta que la preparación de una dextrosa en forma de polvo que tenga suficientes propiedades de compresibilidad y sea adecuada para preparar pastillas con propiedades deseables, requiere mezclar α -monohidrato de dextrosa con aditivos tales como maltosa, maltodextrinas u otros polisacáridos con un mayor grado de polimerización (G. P.), o producir composiciones mixtas de formas anhidras α y β de dextrosa, por ejemplo por atomización de un jarabe de glucosa con alto contenido de materia seca.

El documento US 2005/020284 A1 describe una composición farmacéutica en forma de una pastilla masticable para suprimir el reflujo gástrico, que comprende un ácido algínico o sal del mismo, un precursor soluble en agua de radical carbonato, una sal de calcio, un primer edulcorante en masa y un agente aglutinante. En el procedimiento para hacer que la sal de calcio sea adecuada para la compresión, se granula el carbonato de calcio con un edulcorante en masa que puede ser dextrosa. Sin embargo, la cantidad de edulcorante en masa es inferior a 50% en peso.

El documento US-A-4.072.535 enseña un material en polvo aglutinante-desintegrante que fluye libremente, consistente esencialmente en un polvo de almidón precompactado. Según este documento, se puede utilizar un procedimiento de granulación en seco para preparar una composición de almidón comprimible directamente.

El documento US 4.327.077 describe que se puede emplear monohidrato de dextrosa como vehículo de compactación directa en pastillas antiácidas masticables comprimidas. En estas pastillas antiácidas, el monohidrato de dextrosa actúa como aglutinante para partículas combinadas de material graso recristalizado, por ejemplo chocolate, y un antiácido. Según el documento US 4.327.077, la dextrosa empleada en forma de monohidrato puede ser una de varias preparaciones de dextrosa comprimibles directamente, comercialmente disponibles, mencionadas. Sin embargo, se sabe que estas preparaciones de dextrosa contienen de 5% a 6% de maltosa, maltotriosa y maltodextrinas con un G. P. mayor, y generalmente se obtienen por atomización de un jarabe de glucosa con un equivalente de dextrosa (E. D.) en el intervalo de 93% a 99%.

Además, el documento US 2002/0122823 A1 describe una pastilla apta para ser masticada o desintegrarse en la cavidad oral, que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo y una matriz que comprende monohidrato de dextrosa comprimible directamente y sucralosa, en donde la pastilla está sustancialmente exenta de grasa y la matriz está sustancialmente exenta de aglutinantes poliméricos solubles en agua no sacáridos. Sin embargo, no se describe el método de producción del "monohidrato de dextrosa comprimible directamente" utilizado. El documento US 2002/0122823 A1 solo describe que la dextrosa comprimible directamente es una dextrosa en forma de monohidrato que tiene un tamaño medio de partícula de 100 a 500 μ m, afirmándose que se requiere este tamaño medio de partícula para conferir a la formulación fluidez y compresibilidad adecuadas.

El documento US 2005/0202084 A1 describe una composición farmacéutica en forma de una pastilla masticable para suprimir el reflujo gástrico que comprende, entre otros componentes, una sal de calcio. La sal de calcio puede combinarse mediante cualquiera de los procedimientos de granulación en húmedo, secado por pulverización o compresión, antes de su mezcla con ácido algínico y un precursor de radical carbonato.

El documento US 3.619.292 describe los denominados gránulos de azúcar total conglomerados de masa cocida. Estos gránulos se utilizan como aglutinante o aglutinante-carga en la fabricación de pastillas comprimidas, preferiblemente por compresión directa de una composición para compresión, en forma de partículas, en la que se han combinado los gránulos de azúcar total.

A partir del documento US 6.451.122 B1 se conoce otra preparación de dextrosa en forma de polvo con alta compresibilidad y contenido de dextrosa y pureza elevados, que es adecuada para la producción de pastillas mediante compresión directa. La dextrosa allí descrita es una dextrosa anhidra caracterizada por un contenido de dextrosa al menos igual a 99%, un contenido de forma cristalina anhidra α al menos igual a 95%, un contenido de agua como máximo igual a 1%, una compresibilidad, determinada mediante una prueba A, al menos igual a 80 N y un diámetro medio en el intervalo de 150 μ m a 200 μ m. Esta dextrosa en polvo se prepara mediante un procedimiento bastante complicado que comprende someter una dextrosa de partida, es decir, un polvo de dextrosa con alto contenido de dextrosa y esencialmente la forma α , que se puede obtener por cristalización o atomización, a un proceso de granulación en seco utilizando agua o jarabe de glucosa como aglutinante.

En vista de lo anterior, todavía existe la necesidad de un procedimiento que produzca una composición de dextrosa que presente fluidez, friabilidad y/o compresibilidad excelentes, adecuada para uso como ingrediente en formulaciones farmacéuticas o alimentarias, que se pueda obtener de manera simple, rentable y reproducible.

Esta necesidad se resuelve al proporcionar un procedimiento de granulación en seco según la reivindicación 1. Este procedimiento comprende los pasos de (a) proporcionar una composición de dextrosa de partida en forma de polvo, (b) compactar la composición de dextrosa de partida mediante (i) compactación con rodillos utilizando rodillos compactadores para formar escamas o (ii) briqueteado mediante una prensa para comprimir pastillas, de tipo monopunzón o rotatoria, para formar briquetas, (c) aplastar las escamas o las briquetas obtenidas en el paso (b) para formar gránulos, y (d) cribar los gránulos para obtener una composición de dextrosa comprimible directamente, en forma de gránulos con una distribución dada de tamaños de partícula.

Sorprendentemente, se ha descubierto que la compresión de monohidrato de dextrosa convencional, comercialmente disponible, mediante compactación con rodillos o briqueteado, seguida de granulación, conduce a un granulado de dextrosa que es sumamente adecuado para el uso en, por ejemplo, sobres y cápsulas, y para formar pastillas. En particular, la composición de dextrosa comprimible directamente de la invención permite producir pastillas con una mayor dureza de pastilla en comparación con la dextrosa convencionalmente utilizada. A su vez, esto permite la incorporación de más ingrediente o ingredientes activos mientras se mantiene una dureza de pastilla determinada. También permite fabricar tamaños de pastilla más pequeños y "de mejor aspecto", que continúan proporcionando una dosis particular y suficiente del ingrediente activo. Además, la composición de dextrosa comprimible directamente permite preparar pastillas que presenten una determinada dureza, utilizando una fuerza de compresión menor. Por otra parte, al comprimir la composición de dextrosa comprimible directamente para dar una pastilla, no se observa exfoliación. Por último, la friabilidad de las pastillas producidas con la composición de dextrosa comprimible directamente de la invención es menor y, por lo tanto, son más resistentes durante el transporte y frente a la abrasión durante la manipulación.

La composición de dextrosa de partida utilizada en el contexto de la presente invención comprende al menos 50% en peso de dextrosa, preferiblemente al menos 60%, 70% u 80% en peso de dextrosa, más preferiblemente al menos 90% en peso de dextrosa, y aún más preferiblemente de 95% a 100% en peso de dextrosa. Lo más preferiblemente, la composición de dextrosa de partida comprende al menos 98%, al menos 99% o al menos 99,5% en peso de dextrosa. La dextrosa contenida en la composición de dextrosa de partida es α -monohidrato de dextrosa, o una mezcla de α -monohidrato de dextrosa y α -dextrosa anhidra y/o β -dextrosa anhidra, siempre que el contenido de humedad de la composición de dextrosa comprimible directamente sea al menos 2%, preferiblemente 4%, más preferiblemente 7%, o incluso entre 7 y 12% o hasta 10 a 12%. Según la Farmacopea Europea, el monohidrato de dextrosa contiene entre 7 y 9,5% de agua, y según la Farmacopea de EE. UU. contiene entre 7,5 y 9,5% de agua.

Las sustancias que pueden incluirse en la composición de dextrosa de partida pueden comprender, por ejemplo, excipientes convencionalmente conocidos, tales como diluyentes (agentes conferentes de volumen o cargas), aglutinantes, lubricantes, disgregantes y otros compuestos. Por ejemplo, puede estar presente un lubricante tal como estearato de magnesio y otros estearatos relacionados, ácido esteárico, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal, talco o mezclas de los mismos en una cantidad total de 0,01 a 10% en peso, basado en el peso de la composición total. En la técnica son bien conocidos ejemplos de otros excipientes, y/o se mencionan a continuación en la presente memoria.

Según la presente invención, se combinan homogéneamente los ingredientes adicionales, en caso de estar presentes, para proporcionar una composición de dextrosa de partida homogénea, que posteriormente se compacta. Se puede utilizar cualquier mezcladora convencional, por ejemplo una batidora de cinta o una mezcladora, por ejemplo una mezcladora de dos cuerpos, para combinar una mezcla de ingredientes en forma de polvo hasta que se forme una mezcla uniforme.

En una realización preferida de la invención, el paso (b) de compactar la composición de dextrosa de partida se lleva a cabo mediante compactación con rodillos utilizando al menos dos rodillos compactadores para formar las denominadas escamas (un tipo de material compactado). Los dos rodillos compactadores giran en direcciones contrarias para arrastrar la composición de dextrosa de partida al intersticio entre los rodillos compactadores. La presión ejercida mejora las fuerzas de cohesión entre las superficies sólidas de las partículas de polvo de la composición de dextrosa de partida y conduce a la formación de escamas. Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente la presión de los rodillos, el intersticio entre los rodillos y la velocidad de los rodillos, para proporcionar las características deseadas de las escamas, tales como resistencia y friabilidad, y las propiedades deseadas de los gránulos obtenidos después de aplastar y tamizar las escamas, por ejemplo la distribución de tamaños de partícula y la fluidez. La presión de los rodillos, el parámetro más significativo de la compactación con rodillos, se sitúa preferiblemente en el intervalo de 30 a 150 bares, en particular en el intervalo de 40 a 120 bares y, de manera particularmente preferida, en el intervalo de 50 a 100 bares. Un intersticio entre rodillos preferido mide de 0,5 a 5 mm, más preferiblemente de 0,5 a 3,0 mm y lo más preferiblemente de 1 a 2 mm. Las velocidades de rodillo adecuadas para mantener una salida constante de material y para obtener escamas y gránulos, respectivamente, con las propiedades requeridas se sitúan entre 2 y 15 r. p. m., preferiblemente entre 3 y 10 r. p. m., particularmente entre 4 y 8 r. p. m.

El paso de compactar la composición de dextrosa de partida mediante compactación con rodillos puede llevarse a cabo utilizando cualquier compactador de rodillos comercialmente disponible, que tenga por ejemplo rodillos rectos o con perfil, disposiciones verticales, horizontales o diagonales de los rodillos, un sistema de refrigeración de los rodillos y un sistema de alimentación con funcionamiento de tornillo simple o múltiple, opcionalmente diseñado con un sistema de vacío. Un compactador particularmente adecuado para el uso dentro de la presente invención es el compactador de rodillos tipo WP 120 V Pharma de Alexanderwerk. Otros compactadores adecuados son bien conocidos en la técnica y pueden obtenerse, por ejemplo, de Fitzpatrick Co. (EE. UU.), Vector Co. (EE. UU.), RIVA S. A. (Argentina), Freund Industrial Co. (Estados Unidos), Gerteis AG (Alemania) y Hutt GmbH (Alemania).

Como alternativa, también se puede llevar a cabo la compresión mediante el procedimiento denominado "briqueteado", ya que es bien sabido que, en condiciones apropiadas, el producto final del briqueteado es en gran medida el mismo que el obtenido mediante compactación con rodillos. El briqueteado implica la compresión de la composición seca de dextrosa de partida en pastillas o "briquetas" más grandes por medio de una máquina de comprimir pastillas convencional o, más habitualmente, una prensa para comprimir pastillas especialmente diseñada, por ejemplo una prensa para comprimir pastillas de tipo monopunzón o rotatoria, en particular una gran prensa rotatoria de alta potencia.

Tras la compactación, se aplastan para formar gránulos las escamas o briquetas obtenidas, y se someten estos a un cribado para reducir su tamaño. La granulación puede realizarse en un proceso de granulación de un solo paso o de múltiples pasos. En otras palabras, se pueden aplastar primeramente las escamas o briquetas para dar partículas más pequeñas denominadas gránulos, que posteriormente se criban para obtener una composición de dextrosa comprimible directamente en forma de gránulos con una distribución de tamaños de partícula dada, en donde los pasos de aplastar las escamas y las briquetas y cribar los gránulos resultantes se pueden repetir una o varias veces. Preferiblemente, la granulación de las escamas o briquetas implica el aplastamiento y cribado de las escamas o briquetas, seguido de un nuevo aplastamiento y nuevo cribado de los gránulos una o dos veces. El aplastamiento se puede llevar a cabo utilizando cualquier trituradora convencional, por ejemplo una trituradora piramidal, una trituradora de rodillo o, lo que se utiliza típicamente para aplastar las escamas obtenidas en una compactación con rodillos, un molino oscilante. Para aplastar las briquetas resulta particularmente adecuado un molino de martillos. Para el cribado se puede utilizar un tamiz o una criba con un determinado tamaño de malla. En el caso de las escamas, típicamente se emplea para aplastar y cribar un molino oscilante equipado con una criba. Como se ha mencionado más arriba, muchos de los compactadores de rodillos disponibles en el mercado contienen un sistema de granulación integrado para aplastar y cribar las escamas y, por lo tanto, se utilizan muy convenientemente para los fines de la presente invención.

Dependiendo del número de pasos de aplastamiento y tamizado, se pueden utilizar una o varias cribas que tengan distintos tamaños de malla, en donde el tamaño de malla disminuye desde la criba inicial o superior hasta la criba terminal o inferior. Una persona experta puede identificar empíricamente con facilidad los tamaños de malla apropiados de cada uno de las cribas utilizadas, dependiendo de la distribución particular de tamaños de partícula de los gránulos que se requiera para el fin pretendido, por ejemplo la preparación de pastillas o el uso en sobres o cápsulas. Para obtener una composición de dextrosa comprimible directamente con propiedades de compresión muy adecuadas, el tamaño de malla de la criba terminal, que corresponde a la criba única utilizada en un proceso de granulación en un solo paso, es de 0,1 a 1,8 mm, preferiblemente de 0,4 a 1,8 mm. Para obtener gránulos adecuados para llenado de sobres o de cápsulas puede utilizarse una criba terminal con un tamaño de malla de 0,4 a 1,8 mm, preferiblemente de 0,5 a 1,5 mm, más preferiblemente de 0,7 a 1,5 mm. Si los gránulos se van a comprimir para dar pastillas, la criba terminal tiene preferiblemente un tamaño de malla de 0,1 a 0,8 mm, más preferiblemente de 0,2 a 0,7 mm y lo más preferiblemente de 0,4 a 0,6 mm. Si se utiliza más de una criba, la criba inicial o primera tiene preferiblemente un tamaño de malla de 1,0 a 4,0 mm, preferiblemente de 1,0 a 3,0 mm, en particular de 2,0 a 3,0 mm.

Preferiblemente, los finos que se han producido en los pasos de compactación, aplastamiento y/o tamizado se separan adicionalmente por tamizado. Los finos pueden recircularse después al compactador de rodillos para volver a comprimirlos. Típicamente, las partículas por debajo de 100 μm se tamizan utilizando tamices con un tamaño de malla de 100 μm . Es decir, si el proceso incluye el paso de separar finos, el límite inferior del tamaño de los gránulos está determinado por el tamaño de malla del tamiz utilizado para separar los finos por tamizado, y el límite superior del tamaño del gránulo está determinado por el tamaño de malla del tamiz terminal antes mencionado.

La composición de dextrosa comprimible directamente obtenida mediante el procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la invención, junto con uno o varios ingredientes activos y, opcionalmente, una o varias sustancias adicionales, se puede encapsular después para formar cápsulas de una manera conocida, por ejemplo mediante el uso de una máquina encapsuladora convencional, o bien envasarse en sobres. En particular, la composición de dextrosa comprimible directamente de la invención se puede conformar para dar pastillas mediante compresión directa utilizando una prensa para comprimir pastillas como se explica adicionalmente en lo que sigue.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de compresión directa para preparar una formulación farmacéutica en forma de pastilla. Este procedimiento comprende los pasos de (a) proporcionar una composición de dextrosa comprimible directamente llevando a cabo el procedimiento expuesto en las reivindicaciones 1 a 3 y discutido en lo que antecede, (b) combinar la composición de dextrosa comprimible

directamente con uno o varios ingredientes activos para obtener una combinación y (c) comprimir en forma de pastillas la combinación.

Para comprimir la mezcla para formar pastillas se pueden utilizar cualesquiera prensas para comprimir pastillas conocidas, por ejemplo prensas de una sola estación, prensas rotatorias de múltiples estaciones o prensas excéntricas. Se utiliza preferiblemente una prensa para comprimir giratoria, que gira continuamente como parte de una mesa de matrices desde la posición de llenado hasta una posición de compactación. Las partículas se compactan entre un punzón superior y un punzón inferior hasta una posición de eyección, en la cual la pastilla resultante es empujada fuera de la cavidad de la matriz por el punzón inferior.

En la presente memoria, la expresión "ingrediente activo" se refiere a cualquier compuesto químico o composición que tenga un efecto farmacéutico, en particular un efecto terapéutico o profiláctico y, por lo tanto, puede abarcar, por ejemplo, analgésicos, descongestivos, expectorantes, antihistamínicos, antitusígenos, antiácidos, protectores gástricos, diuréticos, dilatadores bronquiales, somníferos, vitaminas, laxantes, antibióticos, antiespasmolíticos y similares.

Opcionalmente, se mezcla además la composición de dextrosa comprimible directamente con uno o varios excipientes bien conocidos en la técnica, tales como diluyentes (también denominados agentes para conferir volumen o cargas), con el fin de proporcionar una cantidad de material que se pueda conformar con precisión en una pastilla comprimida, aglutinantes para aumentar aún más las propiedades cohesivas de la composición de dextrosa comprimible directamente, lubricantes para evitar adicionalmente la adherencia de la pastilla comprimida a la matriz y los punzones de la prensa para comprimir, disgregantes para facilitar la ruptura o disgregación de la pastilla comprimida después de su administración, y otros compuestos, tales como conservantes, sabores, antioxidantes, tensioactivos, emulsionantes y agentes colorantes. Los ejemplos de diluyentes incluyen lactosa, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina, etilcelulosa, xilitol, almidón, derivados de almidón, fructosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de sodio y calcio, y sacarosa. Los aglutinantes típicos incluyen hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, glicerol y mezclas de los mismos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones modificados o sin modificar, arcillas, polivinilpirrolidona reticulada, celulosas modificadas o sin modificar, gomas o alginatos. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio y otros estearatos relacionados, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal, talco y polietilenglicol.

El o los ingredientes activos y el o los excipientes pueden constituir hasta 80% en peso de la combinación, preferiblemente hasta 50% de la combinación. El ingrediente activo puede constituir de 1 a 80% en peso de la combinación, preferiblemente de 1 a 50% en peso, y el uno o varios excipientes pueden constituir de 0 a 79% en peso, preferiblemente de 0 a 49% en peso. La cantidad eficaz apropiada del o los ingredientes activos particulares depende de la respuesta terapéutica deseada tras la administración, y una persona experta en la técnica la puede determinar fácilmente considerando la biodisponibilidad del ingrediente activo, el esquema de dosificación, la edad, el sexo y el peso del paciente, y otros factores, como es conocido en la técnica. Normalmente no se requiere que el o los excipientes estén presentes en cantidades tan altas de hasta el 79% en peso ni el 49% en peso, debido a las excelentes propiedades de la combinación, tales como compresibilidad, fluidez y friabilidad, conferidas por la composición de dextrosa comprimible directamente de la invención que se utiliza. Así pues, la cantidad del uno o los varios excipientes es preferiblemente 40%, 30%, 20%, más preferiblemente 10% o menos, y lo más preferiblemente de 0 a 5% en peso de la combinación.

Después de haber comprimido la combinación en forma de una pastilla, a la pastilla obtenida se la puede dotar de un revestimiento, en particular si el ingrediente activo tiene un sabor cuestionable. Las técnicas para revestir pastillas, tales como el revestimiento con azúcar y el revestimiento con película, son bien conocidas en la técnica.

En la presente memoria, la expresión "forma de pastilla" incluye cualquier pastilla, en particular pastillas de cualquier forma, figura y con cualquier propiedad física, química o sensorial, y pastillas para cualquier vía de administración, indicación y aplicación. Las pastillas producidas según la invención pueden ser, por ejemplo, pastillas para chupar, masticar, disolver o deglutir. Preferiblemente, la pastilla es una pastilla masticable. Una pastilla masticable según la presente invención es una pastilla blanda en la que la masticación ayuda a romper las partículas de la pastilla y a liberar el ingrediente activo en la boca antes de la deglución. Una forma farmacéutica en pastilla masticable puede ser una píldora blanda, pastilla, goma y, más recientemente, "cuadrados masticables". La dureza y la friabilidad de la pastilla son propiedades muy importantes de una pastilla masticable que comprenda uno o varios ingredientes activos y que tenga propiedades de masticabilidad deseables. La dextrosa comprimible directamente es particularmente adecuada para satisfacer estas necesidades.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de compresión directa para preparar una formulación alimenticia en forma de pastilla. El procedimiento comprende los pasos de (a) proporcionar una composición de dextrosa comprimible directamente llevando a cabo el procedimiento discutido en lo que antecede, (b) combinar la composición de dextrosa comprimible directamente con uno o varios ingredientes alimentarios para obtener una combinación y (c) comprimir en forma de pastillas la combinación.

En la presente memoria, la expresión "ingrediente alimentario" se refiere a cualquier compuesto químico o composición que está destinado al uso en alimentos para seres humanos o animales. Preferiblemente, el ingrediente alimentario es para consumo humano y está aprobado por la Administración de alimentos y medicamentos (FDA). Los ingredientes alimentarios para uso en la presente invención comprenden, por ejemplo, complementos alimentarios, azúcar glas, sorbitol, manitol, almidón, derivados de almidón, hidrolizado de almidón hidrogenado, isomalt, isomaltulosa, polidextrosa u otros materiales dulces conocidos, y otras sustancias tales como sabores, colorantes, conservantes, antioxidantes, emulsionantes y similares.

Preferiblemente, la combinación comprende al menos 20% en peso de la composición de dextrosa comprimible directamente, en particular al menos 50%, 60%, 70%, 80% o 90% en peso. El uno o varios ingredientes alimentarios pueden estar presentes en la combinación en una cantidad total de 1 a 80% en peso, en particular de 1 a 50% en peso. Preferiblemente, el límite inferior de la cantidad total del uno o varios ingredientes alimentarios es 5%, 10%, 20% o 30% en peso de la combinación. El límite superior es preferiblemente 10%, 20%, 30% o 40% en peso de la combinación. La cantidad de las otras sustancias antes mencionadas que caen dentro de la definición de un ingrediente alimentario en el sentido de la presente invención es inferior a 10%, preferiblemente inferior a 5%, más preferiblemente inferior a 2% en peso, basado en el peso de la combinación.

En un cuarto aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica en forma de pastilla mediante granulación in seco seguida de compresión. Este procedimiento comprende los pasos de (a) proporcionar una composición de dextrosa comprimible directamente llevando a cabo el procedimiento como se ha discutido en lo que antecede, en donde la composición de dextrosa de partida comprende al menos 50% en peso de dextrosa, de 1 a 50% en peso de un ingrediente activo y de 0 a 49% en peso de uno o varios excipientes, y (b) comprimir en forma de pastillas la composición de dextrosa comprimible directamente.

El o los ingredientes activos y el o los excipientes comprendidos dentro de la composición de dextrosa de partida son como se han definido en la presente memoria en relación con el procedimiento del segundo aspecto de la invención. La cantidad eficaz apropiada para un ingrediente activo particular depende de diversos factores, como se ha descrito en lo que antecede, y una persona experta en la técnica lo puede determinar fácilmente. Preferiblemente, la cantidad del uno o varios excipientes es 40% o menos, más preferiblemente 30% o menos, aún más preferiblemente 20% o menos, incluso más preferiblemente 10% o menos y lo más preferiblemente de 0 a 5% en peso del peso total de la composición de dextrosa de partida.

Según una variación del proceso del cuarto aspecto de la invención, se puede combinar la composición de dextrosa comprimible directamente con uno o varios excipientes antes de compresión en pastillas. Los ejemplos específicos de excipientes opcionalmente empleados se han mencionado más arriba en la presente memoria. El o los excipientes se añaden preferiblemente en una cantidad menor o igual a 40%, 30%, 20%, más preferiblemente menor o igual a 10% y lo más preferiblemente de 0 a 5% en peso del peso total de la combinación que se ha de comprimir en forma de pastillas.

La composición de dextrosa comprimible directamente obtenida en el procedimiento de la invención tiene un perfil de disolución favorable y una elevada fluidez, lo que la hace muy adecuada para su uso en sobres o como relleno de cápsulas. Además, la composición de dextrosa comprimible directamente presenta una densidad aparente acrecentada y un flujo mejorado y, por lo tanto, proporciona volúmenes de llenado de granulado relativamente constantes para la encapsulación. Además, la composición de dextrosa comprimible directamente tiene una elevada compresibilidad y, por lo tanto, es particularmente adecuada para la compresión en pastillas.

Preferiblemente, la composición de dextrosa comprimible directamente tiene un diámetro medio en volumen, referido a la norma ISO 9276 parte II, de 100 a 800 μm . Para aplicaciones en pastillas, el diámetro medio del volumen se sitúa preferiblemente en el intervalo de 150 a 300 μm , más preferiblemente en el intervalo de 200 a 250 μm . Este tamaño de partícula es adecuado para conferir a la composición fluidez y compresibilidad adecuadas. Para aplicaciones en sobres o cápsulas, el diámetro medio en volumen es mayor, por ejemplo en el intervalo de 300 a 700 μm . Además, la composición de dextrosa comprimible directamente de la invención tiene preferiblemente una relación de Hausner, un indicador de la fluidez que corresponde a la relación entre la densidad aparente golpeada y la densidad aparente suelta, de 1,00 a 1,25, típicamente de 1,03 a 1,20, en particular de 1,05 a 1,20. La relación de Hausner se determina como se describe en el ejemplo que se ofrece más adelante.

Una composición de dextrosa comprimible directamente que se puede obtener mediante el procedimiento de la invención que comprende al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, al menos 99%, al menos 99,5% o 100% en peso de dextrosa, y se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 500 μm , está caracterizada por uno cualquiera de los siguientes parámetros: una densidad aparente suelta de 550 a 750 g/l, preferiblemente de 600 a 700 g/l, más preferiblemente de 630 a 670 g/l, una densidad aparente golpeada de 700 a 800 g/l, preferiblemente de 740 a 780 g/l, un índice de compresibilidad de 11 a 17%, preferiblemente de 13,0 a 15,5%, y una relación de Hausner de 1,12 a 1,22, preferiblemente de 1,14 a 1,20. Además, una pastilla preparada a partir de una composición de dextrosa comprimible directamente de este tipo tiene una resistencia a la tracción, con una fuerza de compresión de 10,0 kN, de 0,5 a 2,5 N/mm², preferiblemente de 1,0 a 2,0 N/mm², una resistencia a la tracción, con una fuerza de compresión de 20,0 kN, de 1,5 a 4,0 N/mm², preferiblemente de 2,0 a 3,5 N/mm², una resistencia a la tracción, con una fuerza de compresión de 30,0 kN, de 2,5 a 5,0 N/mm², preferiblemente de 3,0 a 4,5 N/mm², y/o una friabilidad

inferior a 1% con fuerzas de compresión de 20 kN o superiores, más preferiblemente una friabilidad inferior a 1% con fuerzas de compresión de 10 kN o superiores. Todos estos parámetros se determinan como se describe en el ejemplo que se expone más adelante.

5 La composición de dextrosa comprimible directamente es particularmente adecuada para obtener una formulación farmacéutica.

La formulación farmacéutica contiene la composición de dextrosa comprimible directamente de la invención, uno o varios ingredientes activos, y opcionalmente uno o varios excipientes. Preferiblemente, la formulación farmacéutica está en forma de formas farmacéuticas sólidas, tales como cápsulas, pastillas, sobres, píldoras, tabletas y similares.

10 Las cápsulas que contienen la composición granular de dextrosa comprimible directamente de la invención incluyen cualesquiera cápsulas conocidas en la técnica, tales como cápsulas de gelatina. Los métodos para encapsular la composición de dextrosa comprimible directamente de la invención son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, la encapsulación mediante un encapsulador Höfliger y Kary o un Bosch GKF. La composición granular de dextrosa comprimible directamente de la invención se puede rellenar en el cuerpo de la forma farmacéutica en cápsula mediante apisonamiento o llenado, y posteriormente se puede cerrar la cápsula con una tapa.

15 Las pastillas se definen como se ha descrito en lo que antecede en relación con el segundo aspecto de la invención. Las pastillas preferidas son las pastillas masticables. Los valores preferidos de resistencia a la tracción y friabilidad son como se ha descrito en lo que antecede en relación con el quinto aspecto de la invención. La dureza de las pastillas resultantes está fuertemente influenciada por la presión de compresión empleada. Por lo tanto, cuando se ha deseado producir una pastilla más blanda se ha reducido la presión de compresión.

20 Los sobres representan una forma preferible adicional de la formulación farmacéutica, que contiene un polvo de la composición de dextrosa comprimible directamente, el o los ingredientes activos y, opcionalmente, el uno o varios ingredientes adicionales.

La composición de dextrosa comprimible directamente también es adecuada para producir una formulación alimentaria.

25 Preferiblemente, la formulación alimentaria es una formulación alimentaria masticable. Una formulación alimentaria masticable es una formulación en la cual la masticación ayuda a romper la formulación alimentaria y a liberar los constituyentes individuales contenidos en la misma antes de la deglución. La formulación alimentaria está preferiblemente presente en forma de pastillas, tabletas, caramelos y similares. Preferiblemente, la pastilla es una pastilla de confitería. Además, la pastilla es preferiblemente una pastilla masticable como se ha definido más arriba en la presente memoria. Se prefiere particularmente para su uso dentro de la presente invención una pastilla de confitería masticable. Un ejemplo de la misma es una pastilla a base de chocolate.

Por último, la composición de dextrosa comprimible directamente que se puede obtener por el procedimiento descrito en lo que antecede es adecuada para preparar una composición farmacéutica o una formulación alimentaria, respectivamente.

35 Se describirá ahora con más detalle la presente invención mediante las siguientes figuras y ejemplos.

Figuras

La Figura 1 muestra imágenes microscópicas de dextrosa pura antes de la compactación con rodillos (C. R.) (imagen superior) y de dextrosa después de la C. R. (<500 µm) (imagen inferior).

40 La Figura 2 es un diagrama que muestra el perfil de compresión de pastillas de dextrosa pura antes de C. R. (●) y de dextrosa C. R. (<500 µm) (■).

La Figura 3 es un diagrama que muestra la friabilidad en función de la fuerza de compresión de pastillas de dextrosa pura antes de C. R. (●) y de dextrosa C. R. (<500 µm) (■). La línea continua horizontal indica el límite de friabilidad según Ph. Eur. V, USP 29/NF 24.

Ejemplo

45 En el ejemplo siguiente se sometieron dextrosa pura y una mezcla de dextrosa con vitamina C a compactación con rodillos (C. R.) seguida de granulación, y se compararon los gránulos C. R. resultantes con dextrosa pura, no compactada con rodillos, en términos de distribución de tamaños de partícula, estructura, densidad y fluidez. Además, se prepararon pastillas comprimidas a partir de estas formulaciones y se compararon entre sí en términos de dureza y friabilidad.

50 Los resultados obtenidos muestran que la compactación con rodillos tanto de dextrosa pura como de la combinación de dextrosa con vitamina C da como resultado gránulos que tienen una fluidez mejorada y una mayor compresibilidad en comparación con la dextrosa antes de la C. R. Las pastillas preparadas a partir de estos gránulos mostraron una dureza significativamente incrementada y una friabilidad mejorada y reducida, y no se observó

exfoliación.

1. Procedimientos experimentales

1.1 Materiales

a) Materias primas

5 Se emplearon las siguientes materias primas:

- 1) C*PharmDex 02011 (α -monohidrato de dextrosa de calidad farmacéutica, disponible de Cargill)
- 2) Vitamina C de grado fino (no comprimible, disponible de BASF)

b) Composiciones de dextrosa ilustrativas

Se proporcionaron las siguientes composiciones de dextrosa ilustrativas:

- 10 1) Dextrosa pura (C*PharmDex 02011)
- 2) 70% en peso de dextrosa (C*PharmDex 02011) + 30% en peso de vitamina C

1.2 Preparación de gránulos y pastillas

15 Se utilizó un compactador de rodillos tipo WP 120 V Pharma de Alexanderwerk para compactar con rodillos las composiciones ilustrativas de dextrosa. Este compactador de rodillos estaba equipado con un sistema de tornillo de alimentación horizontal con estación de vacío, rodillos colocados verticalmente y una unidad granuladora fina integrada, con rotor de dos etapas.

20 Mediante el alimentador de tornillo y el vacío del sistema horizontal de alimentación se alimentaron las composiciones de dextrosa en polvo ilustrativas a los rodillos compactadores colocados verticalmente, para formar escamas de un cierto tamaño. Se transfirieron estas escamas a un sistema de granulación de dos etapas consistente en un tamiz superior e inferior, respectivamente, para formar gránulos. Para obtener una distribución de tamaños de partícula deseada de los gránulos obtenidos, se adaptó el tamaño de los tamices como se describe a continuación.

25 En todos los experimentos se utilizó un tamiz superior con un tamaño de malla de 2,5 mm y un tamiz inferior con un tamaño de malla de 1,6 mm y 0,8 mm para producir gránulos destinados, respectivamente, al uso en sobres o en cápsulas. Para producir gránulos adecuados para preparar pastillas comprimidas se utilizó un tamiz inferior con un tamaño de malla de 1,0 mm o 0,8 mm. Antes de comprimir estos gránulos se realizó un paso adicional de granulación utilizando un granulador tipo AR 400 E de Erweka GmbH (Alemania) equipado con un tamiz de 500 μ m, para obtener gránulos de tamaño reducido que son muy adecuados para la producción de pastillas.

30 Después de la granulación final de las composiciones de dextrosa en polvo ilustrativas, y antes de determinar las propiedades de los gránulos, se redujo en lo posible la cantidad de finos utilizando un tamiz de 100 μ m, instalado en un tamiz vibratorio Fritsch, durante 10 minutos, con una amplitud de 2 mm.

35 En la Tabla 1 se muestran los parámetros utilizados para la compactación y la granulación (dextr. = dextrosa; VE-AT = velocidad del alimentador de tornillo; VE-RC = velocidad del rodillo compactador; PRH = presión hidráulica; TAMES = tamaño de escama; VE-GR = velocidad del sistema de granulación; TM-TS = tamaño de malla del tamiz superior; TM-TI = tamaño de malla del tamiz inferior).

Tabla 1. Condiciones de compactación con rodillos y de granulación

	Compactación con rodillos				Granulación		
	VE-AT (r. p. m.)	VE-RC (r. p. m.)	PRH (bares)	TAMES (mm)	VE-GR (r. p. m.)	TM-TS (mm)	TM-TI (mm)
dextr. (para gránulos)	50	5	100	2	60	2,5	1,6/0,8*
dextr. (para pastillas)	50	5	50	3	60	2,5	1,0
dextr. + vit. C	35	7,5	75	1	60	2,5	0,8

* gránulos para utilizar, por ejemplo, en sobres o en cápsulas

40 Después se comprimieron los gránulos obtenidos para dar pastillas, utilizando una prensa rotatoria de triple punzón tipo PH 100 - PMA 3 de Korsch GmbH (Alemania). Las pastillas producidas eran redondas, de cara plana y tenían una superficie de 1 cm² y un peso de 350 mg.

1.3 Métodos para evaluar las propiedades de gránulos y pastillas

Los gránulos se caracterizaron por su distribución de tamaños, estructura microscópica, densidad y fluidez. Se emplearon los siguientes métodos de medida.

Distribución de tamaños. La distribución de tamaños se determinó conforme al método de ensayo 2.9.31 de la Farmacopea Europea V, utilizando un clasificador de partículas mediante luz láser, tipo Helos KF - Rodos T4.1, de Sympatec GmbH (Alemania). El tamaño de partícula se analizó mediante difracción de luz láser.

5 Estructura. Se empleó un microscopio Zeiss con un aumento de 10X para tomar imágenes microscópicas de dextrosa pura antes y después de la compactación con rodillos.

Densidad aparente suelta. La densidad aparente suelta se midió conforme al método de ensayo 2.9.15 - *Volumen aparente* de la Farmacopea Europea V.

10 Densidad aparente golpeada. La densidad aparente golpeada se determinó de acuerdo con el método de ensayo 2.9.15 - *Volumen aparente* de la Farmacopea Europea V, utilizando un medidor de volumen golpeado, modelo STAV2003, de JEL AG (Alemania).

Fluidez. La fluidez se midió conforme al método de ensayo 2.9.36 Flujo de polvo - *Índice de compresibilidad o índice de Hausner* de la Farmacopea Europea V.

15 Las pastillas se caracterizaron por su dureza y friabilidad. Para cada fuerza de compresión se analizaron 20 pastillas para la dureza y 19 pastillas para la friabilidad, y se calcularon los valores medios. Se emplearon los siguientes métodos de medida.

20 Dureza. La dureza, es decir, la resistencia al aplastamiento diametral, se determinó empleando un aparato para ensayos de dureza farmacéutica convencional (aparato para ensayos de dureza modelo TBH - WS 50, disponible de Erweka GmbH (Alemania)). Para comparar los valores de pastillas con distinto tamaño, se normalizó la resistencia a la rotura con respecto al área de la rotura. El valor normalizado, expresado en N/mm², se denomina en la presente memoria resistencia a la tracción (Ts), y se calcula como sigue:

$$Ts = 2H/\pi TD,$$

donde H es la dureza, T el grosor y D el diámetro de la pastilla. Para cada fuerza de compresión, se analizaron 20 pastillas en cuanto a dureza (H), espesor (T) y diámetro (D).

25 Friabilidad. Las mediciones de friabilidad se realizaron conforme al método de ensayo 2.9.7 - *Friabilidad de pastillas sin revestir* de la Farmacopea Europea V.

2. Resultados

2.1 Propiedades del gránulo

a) Distribución de tamaños de partícula

30 La dextrosa pura tenía, antes de la C. R., un diámetro medio en volumen de 176 µm. Por el contrario, la dextrosa para utilizar en la producción de pastillas, que se había tamizado a través de un tamiz de 500 µm (dextrosa C. R. (<500 µm)), presentaba un diámetro medio en volumen mayor, de 227 µm. La dextrosa C. R., tamizada a través de un tamiz de 0,8 mm o de 1,6 mm como granulación final (dextrosa C. R. (<1.600 µm) y dextrosa C. R. (<800 µm)), destinada al uso en sobres o en cápsulas, presentaba diámetros medios en volumen de 602 µm y 402 µm, respectivamente.

35 La adición de 30% en peso de vitamina C a la dextrosa pura, seguida de C. R. y tamizado mediante un tamiz de 800 µm (70% en peso de dextrosa + 30% en peso de vitamina C (<800 µm)) conduce a una distribución de tamaños de partícula bastante similar en comparación con la dextrosa C. R. (<800 µm). Se obtuvo un resultado similar para las mismas composiciones de dextrosa C. R. ilustrativas que, sin embargo, se habían tamizado a través de un tamiz de 0,5 mm como granulación final en lugar de a través de un tamiz de 0,8 mm.

40 b) Estructura

45 Como resulta evidente a partir de las imágenes microscópicas que se muestran en la Figura 1, la compactación con rodillos conduce a una estructura significativamente alterada de la dextrosa antes (imagen microscópica superior) y después (imagen microscópica inferior) de la compactación con rodillos y el tamizado a través de un tamiz de 500 µm, en términos de superficie, volumen, figura y tamaño. La estructura sustancialmente alterada influye tanto en las propiedades de los gránulos obtenidos después de la C. R. como en las pastillas preparadas con los mismos.

c) Densidad y fluidez

50 Se determinaron la densidad aparente suelta, la densidad aparente golpeada, el índice de compresibilidad y la relación de Hausner para la dextrosa C. R., tamizada a través de tamices de 1,6 mm, 0,8 mm y 0,5 mm, y para composiciones ilustrativas de dextrosa formulada con 30% en peso de vitamina C, tamizadas a través de tamices de 0,8 mm y 0,5 mm, respectivamente. En la Tabla 2 siguiente se muestran los resultados.

Tabla 2. Propiedades de densidad y fluidez de composiciones ilustrativas de dextrosa antes y después de C. R.

	Densidad aparente suelta (g/l)	Densidad aparente golpeada (g/l)	Índice de compr. (%)	Relación de Hausner	Escala de fluidez
DEXTROSA PURA					
después de C. R. (<1,6 mm)	819	853	4	1,04	excelente
después de C. R. (<800 µm)	709	804	12	1,13	bueno
después de C. R. (<500 µm)	650	761	15	1,17	bueno
antes de C. R.	553	690	20	1,25	satisfactoria
DEXTROSA FORMULADA					
después de C. R. de 70% en peso de dextr. + 30% en peso de vit. C (<800 µm)	747	823	9	1,10	excelente
después de C. R. de 70% en peso de dextr. + 30% en peso de vit. C (<500 µm)	728	823	12	1,13	bueno

Se encontró que la compactación con rodillos de dextrosa pura conduce a un fuerte aumento de la densidad aparente suelta y de la densidad aparente golpeada. Tanto el índice de compresibilidad como la relación de Hausner resultaron significativamente reducidos en comparación con la dextrosa pura antes de la C. R. Los bajos valores del índice de compresibilidad y de la relación de Hausner son indicativos de una buena fluidez. En concordancia con estos hallazgos, se observó que la fluidez de la dextrosa C. R. había mejorado en comparación con la dextrosa de partida. Además, se encontró que cuanto menor era el tamaño de partícula de los gránulos, menores eran la densidad y la fluidez. Se obtuvieron resultados similares para los gránulos formulados con dextrosa y vitamina C.

2.2 Propiedades de las pastillas

a) Dureza

El perfil de compresión, es decir, la resistencia a la tracción en función de la fuerza de compresión, de pastillas hechas de dextrosa C. R. (<500 µm) resultó ser muy superior al perfil de compresión de pastillas hechas con dextrosa no C. R. (Figura 2).

Las pastillas de dextrosa, antes de la C. R., comenzaron a mostrar exfoliación (un defecto de la pastilla), que da como resultado una gran cantidad de pastillas "incorrectas", con fuerzas de compresión de 15 kN y superiores y, por lo tanto, mostraron una dureza reducida de la pastilla. La dextrosa C. R. (<500 µm) no mostró esta exfoliación, y se producirán menos pastillas defectuosas. La resistencia a la tracción de las pastillas preparadas con dextrosa C.R. es al menos el doble que la de pastillas preparadas con dextrosa no C. R. Así pues, el polvo de dextrosa C.R. conforme a la presente invención es un polvo de dextrosa comprimible directamente que tiene una compresibilidad mayor que el polvo de dextrosa de partida antes de la C. R. Se encontraron resultados similares para pastillas preparadas con 70% en peso de dextrosa C. R. + 30% en peso de vitamina C (<500 µm) (resultados no mostrados).

b) Friabilidad

La Figura 3 muestra los resultados de las mediciones de friabilidad de pastillas preparadas con dextrosa no C. R. y con dextrosa C. R. Las pastillas de dextrosa C. R. muestran buenos valores de friabilidad con fuerzas de compresión en torno a 15 kN o superiores. Según la Farmacopea Europea V, la friabilidad de las pastillas de 350 mg sin recubrimiento debe ser inferior a 1%. Con fuerzas de compresión en torno a 15 kN o superiores, la friabilidad de las pastillas está por debajo del límite de 1% y, por lo tanto, cumple con la farmacopea. Por el contrario, las pastillas preparadas con dextrosa no C. R. no bajaban del límite de 1%. De hecho, incluso con fuerzas de compresión en torno a 15 kN y superiores, no se pudieron medir los valores de friabilidad de las pastillas, ya que las pastillas se rompían después de la prueba de friabilidad. Por lo tanto, la friabilidad de las pastillas producidas usando dextrosa C. R. es menor y, por lo tanto, son más resistentes durante el transporte y frente a la abrasión durante la manipulación.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de granulación en seco para preparar una composición de dextrosa comprimible directamente, que comprende:
5 proporcionar una composición de dextrosa de partida en forma de polvo que tiene un contenido de humedad de al menos 2%, en donde la composición de dextrosa de partida comprende de 50 a 100% en peso de α -monohidrato de dextrosa;
compactar la composición de dextrosa de partida mediante compactación con rodillos utilizando rodillos compactadores para formar escamas o mediante briqueteado empleando una prensa para comprimir pastillas, de tipo monopunzón o rotatoria, para formar briquetas;
10 aplastar las escamas o las briquetas para formar gránulos; y
cribar los gránulos para obtener una composición de dextrosa comprimible directamente en forma de gránulos utilizando una criba terminal con un tamaño de malla de 0,1 a 1,8 mm.
2. El procedimiento de granulación en seco según la reivindicación 1, en donde la presión de rodillo se sitúa en el intervalo de 30 a 150 bares.
- 15 3. El procedimiento de granulación en seco según la reivindicación 1 o 2, en donde el intersticio entre rodillos se sitúa en el intervalo de 0,5 a 5 mm.
4. Un procedimiento de compresión directa para preparar una formulación alimentaria o una formulación farmacéutica en forma de pastilla, que comprende:
a) proporcionar una composición de dextrosa comprimible directamente llevando a cabo el procedimiento según una
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3;
b) combinar la composición de dextrosa comprimible directamente con uno o varios ingredientes activos para obtener una formulación farmacéutica o combinar la composición de dextrosa comprimible directamente con uno o varios ingredientes alimentarios para obtener una formulación alimentaria, y
c) comprimir en forma de pastillas la combinación.
- 25 5. El procedimiento según la reivindicación 4 para preparar una formulación farmacéutica en forma de pastilla mediante granulación en seco seguida de compresión, en donde:
los pasos a) y b) proporcionan una composición de dextrosa comprimible directamente en donde la composición de dextrosa de partida comprende al menos 20% en peso de dextrosa, de 1 a 80% en peso de un ingrediente activo y de 0 a 79% en peso de uno o varios excipientes;
30 c) comprimir en forma de pastillas la composición de dextrosa comprimible directamente.

Fig. 1

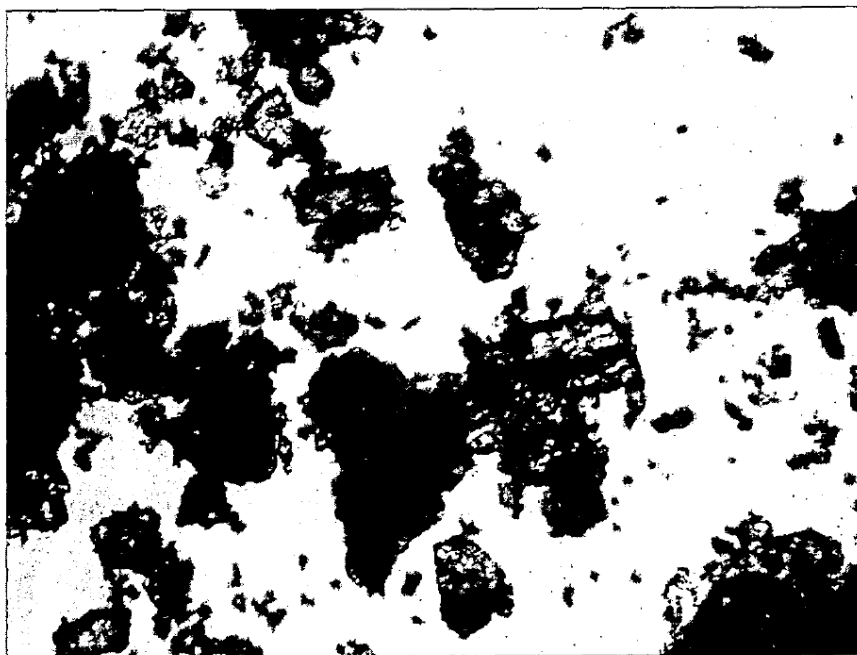


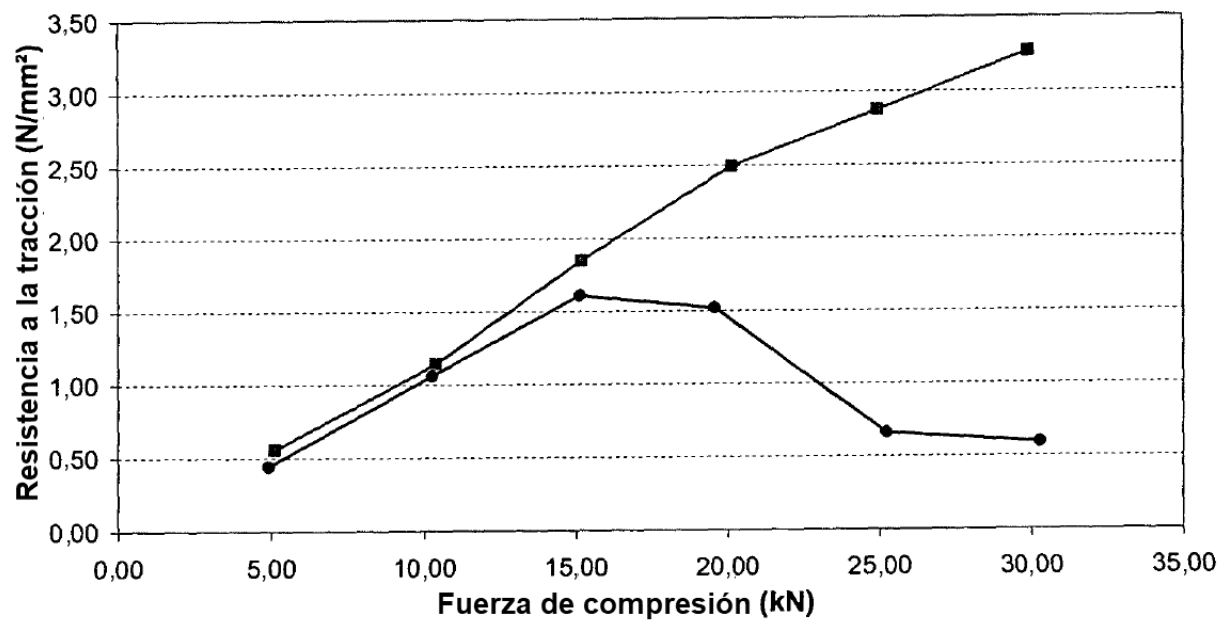
Fig. 2

Fig. 3