

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 153**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2015 PCT/EP2015/001355**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16015812**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2015 E 15733632 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3174530**

54 Título: **Alcoholes de polivinilo directamente compresibles**

30 Prioridad:

30.07.2014 EP 14002666

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

14.02.2019

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**OGNIBENE, ROBERTO;
BAUER, FINN;
WEDEL, THORSTEN y
MODELMOG, GUENTER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 700 153 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

Alcoholes de polivinilo directamente compresibles

La presente invención se refiere a coformulaciones basadas en comprimidos de liberación retardada, compresibles, directamente, que contienen poli(alcoholes vinílicos) (PVA) y celulosas microcristalinas (MCC). La invención también proporciona un proceso para la preparación de mezclas directamente compresibles correspondientes.

Estado de la técnica

El alcohol polivinílico (PVA) es un polímero sintético y flexible obtenido por hidrólisis alcalina de acetato de polivinilo. El poli(acetato de vinilo) a su vez se obtiene mediante una polimerización por radicales de acetato de vinilo. Mediante diferentes longitudes de cadena y diferentes grados de hidrólisis de los acetatos de polivinilo se pueden obtener poli(alcoholes vinílicos) (PVA) con una variedad de propiedades físicas. Los PVA son particularmente útiles como formadores de película, geles de adhesión y como moduladores de la viscosidad en una variedad de aplicaciones, por ejemplo, pinturas, papeles, textiles, cosméticos, etc.

De particular interés para la industria farmacéutica es el uso de los PVA en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, en oftalmología, como formador de película para comprimidos recubiertos, como aglutinante en gránulos o como un componente de revestimiento en parches, así como en sistemas de administración de fármacos. Es de particular interés el uso de diversos tipos de PVA en la formulación de formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas con liberación prolongada del fármaco, por ejemplo, en las llamadas "comprimidos de liberación retardada". La liberación retrasada del fármaco se logra en tales formulaciones farmacéuticas que contienen polímero porque los comprimidos no se disuelven directamente en presencia de líquido, tal como en la boca o en el tracto gastrointestinal, sino que se hinchan y el ingrediente activo se libera solo gradualmente por difusión.

Tales comprimidos galénicos modificados hacen posible liberar el ingrediente activo de la forma de dosificación en el cuerpo de una manera controlada durante un período de tiempo prolongado en el cuerpo para mantener así un nivel sanguíneo terapéuticamente eficaz del fármaco durante un período de tiempo prolongado (varias horas). Las dos ventajas principales de estas formulaciones retardadas son, a diferencia de los comprimidos con liberación inmediata de principio activo después de la ingestión, evitar los niveles tóxicos posiblemente no deseados en sangre/plasma del API y reducir la frecuencia de administración de los comprimidos (por ejemplo, en lugar de 3 veces/día a solo una vez por día) y, por lo tanto, una mejora del denominado "cumplimiento del paciente" asociado con un resultado terapéutico mejorado del tratamiento con fármaco.

Sin embargo, los poli(alcoholes vinílicos) conocidos que se especifican para su uso en formulaciones farmacéuticas de acuerdo con las diversas farmacopeas (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur., United States Pharmacopeia (USP) y Japanese Pharmacopoeia (JP o JPE)) no se admiten o solo lo están bajo condiciones especiales, para su uso directamente por presión. Un problema particular en este contexto es, por lo tanto, producir comprimidos de una manera simple, que consistan predominantemente en PVAs correspondientes como vehículos para la sustancia activa, en donde el ingrediente activo está distribuido homogéneamente. Normalmente, se puede conseguir una capacidad de formación de comprimido directamente a partir de las formulaciones que contienen PVA en presencia de mayores proporciones de aglutinantes adicionales, tales como lactosa, y de lubricantes y, si es apropiado, otros aditivos. Con frecuencia, las formulaciones en las que se usan PVA como vehículos para el fármaco, se preparan en presencia de soluciones acuosas o alcohólicas. Por ejemplo, es conocido preparar tales comprimidos de liberación retardada comprimiendo el ingrediente activo y PVA en presencia de otros aditivos después de la granulación en húmedo. Esto último está asociado con la desventaja de que los solventes requeridos deben eliminarse nuevamente usando energía.

Objetivo

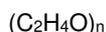
Como es evidente a partir de lo que se ha descrito anteriormente, con el fin de lograr los efectos de retardo deseados, los polímeros de hinchamiento se usan frecuentemente como matriz a partir de la cual, después de la humectación, por ejemplo, el ingrediente activo se libera de manera controlada en el tiempo en el estómago y los intestinos, a través de los procesos de difusión y erosión y se pone a disposición para la absorción. Ejemplos conocidos de tales polímeros son en particular celulosas modificadas tales como las hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC). Sin embargo, los poli(alcoholes vinílicos) (PVA) también son conocidos en particular por tales efectos de retraso. Los PVA se usan cuando existen, por ejemplo, reacciones de incompatibilidad entre el ingrediente activo y HPMC o si los tipos de HPMC utilizados muestran un perfil de liberación insatisfactorio del medicamento. Para el desarrollo rápido de comprimidos con efecto retardante, la galénica requiere un polímero hinchable que sea directamente compresible y que libere el ingrediente activo de una manera controlada en el tiempo. Sin embargo, los PVA en polvo per se no son directamente compresibles: proporcionan comprimidos de dureza insuficiente, que no se pueden manipular en la práctica farmacéutica, ya que tienen, por ejemplo, una tendencia indeseable a la rotura o abrasión excesiva.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar matrices retardantes directamente compresibles que hagan innecesaria la granulación que requiere mucho tiempo; esto es, pasos que consisten, por ejemplo, en humedecer líquidos de granulación, mezclar mecánicamente en sistemas de mezcla o en sistemas de lecho fluidizado, y procesos de secado posterior para eliminar los líquidos de granulación y cribados, para ahorrar tiempo y energía, pero también inversiones costosas y lentas en sistemas especiales de granulación. El objeto de la presente invención

es también proporcionar tales matrices retardantes directamente compresibles y ventajosas basadas en PVA. También es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento por medio del cual los PVA o las calidades de PVA disponibles comercialmente se puedan convertir en un estado directamente compresible.

Breve descripción de la invención

- 5 La presente invención proporciona a la galénica una composición de compresión retardada directamente que contiene una mezcla de alcoholes de polivinilo (PVA) y celulosas microcristalinas (MCC). Preferiblemente, tales mezclas son el objeto de la presente invención, en donde los polivinilalcoholes (PVAs) y las celulosas microcristalinas (MCC) cumplen los requisitos de las farmacopeas (Ph. Eur., USP y JPE.) De acuerdo con la presente invención, las composiciones correspondientes directamente compresibles pueden incluir alcoholes polivinílicos (PVA) de los tipos 18-88, 26-88 y 40-88 y todos los grados entre ellos, incluidos los tipos 28-99 de JPE y Ph. Eur. El objeto de la presente invención se logra, en particular, mediante composiciones directamente compresibles que comprenden alcoholes polivinílicos (PVA) que corresponden a Ph. Eur. Y que se han obtenido mediante polimerización de acetato de vinilo y mediante subsiguiente hidrólisis parcial o casi completa del acetato de polivinilo. Son particularmente adecuadas las composiciones que contienen alcoholes polivinílicos (PVA), que se han obtenido mediante hidrólisis del 85% al 89%. De una manera particular, son adecuadas las composiciones adecuadas que contienen alcoholes polivinílicos (PVA) que son resinas hinchables en agua que de acuerdo con la USP están representadas por la fórmula



que se caracterizan porque

- 20 n es un número entero en el rango de 500 a 5000, y que tienen un peso molecular promedio en el rango entre 20000 y 150000 g/mol, que, de acuerdo con Ph. Eur., tiene una viscosidad en el rango de 3-70 mPa.s., (medida en una solución al 4% a 20° C) y que tienen un número de éster no superior a 280 mg de KOH/g (grado de hidrólisis > 72,2% en moles).

- 25 En las composiciones de moldeo por compresión directa de propiedades mejoradas según la presente invención, los PVA y MCC descritos están en una combinación conjunta en una relación que varía de 2:1 a 1:2 en peso, preferiblemente en una relación que varía de 2:1 a 1:1. Después del mezclado intensivo, las mezclas conjuntas de PVA con MCC encontradas aquí tienen densidades aparentes en el rango de 0.40-0.48 g/ml a densidades de compactación en el rango de 0.55-0.63 g/ml.

- 30 Además, un comprimido de liberación retardada con liberación prolongada durante varias horas también es un objeto de la presente invención, como un comprimido que contiene una combinación de alcoholes polivinílicos (PVA) y celulosas microcristalinas (MCC) como se caracterizó anteriormente. Sorprendentemente, se ha encontrado que los comprimidos correspondientes que contienen el ingrediente activo tienen una liberación retardada del compuesto activo durante al menos 2 horas, preferiblemente durante al menos 6 horas, más preferiblemente durante al menos 8 horas, más preferiblemente durante al menos 10 horas, y lo más preferiblemente durante al menos 12 horas, dependiendo del ingrediente activo usado y la proporción de mezcla de alcoholes polivinílicos y celulosas microcristalinas.

- 35 En particular, se ha encontrado que los comprimidos que contienen ingredientes activos que contienen una composición directamente compresible correspondiente en forma de una mezcla conjunta en una cantidad de 1-99% en peso, preferiblemente en una cantidad de 5-95% en peso, lo más preferiblemente en una cantidad de 10 a 90% en peso, basado en el peso total de la tableta, presentan la liberación prolongada deseada de ingrediente activo. Ventajosamente, las tabletas con durezas de comprimidos particularmente altas, que requieren fuerzas de eyección sorprendentemente bajas en el proceso de producción, ya con una fuerza de prensado de 19.5 kN, se pueden obtener comprimidos con una dureza de comprimido de 295.7 N, que solo requieren una fuerza de eyección de aproximadamente 66.7 N. Además, estos comprimidos tienen solo una baja friabilidad de menos de 1% en peso, preferiblemente menos de 0,5% en peso, en particular menos de 0,1% en peso, como se puede demostrar mediante experimentos adecuados.

De forma particularmente adecuada usando las mezclas descritas, pueden producirse comprimidos de liberación retardada que contienen ingredientes activos de BCS clase I, ya sea solos o en combinación con otros fármacos por compresión.

- 50 Sin embargo, si existe una necesidad clínica, también es posible procesar ingredientes activos de otras clases de BCS con el método de acuerdo con la invención en formas de administración directamente compresibles con una liberación retardada de ingrediente activo.

- 55 El objeto de la presente invención se consigue adicionalmente mediante un proceso para la preparación de composiciones de liberación prolongada compresibles directamente que contienen una mezcla conjunta de celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA), en donde el alcohol polivinílico se molutura hasta un polvo fino y pasa a través de un tamiz de 800 µm y es intensamente mezclado con celulosa microcristalina (MCC) con tamaño promedio de partícula d_{v50} en el rango de 60 a 250 µm, y una densidad aparente en el rango de 0.22 a 0.38 g/cm³.

Descripción detallada de la invención

5 A menudo, la eficacia adecuada del fármaco depende de la dosificación constante y requiere una dosificación repetida a diario para mantener niveles clínicamente adecuados de niveles efectivos en sangre a lo largo del tiempo o para evitar efectos secundarios indeseables. Sin embargo, esta dosis diaria múltiple no es deseable en cuanto depende de la conformidad del paciente. Por lo tanto, es deseable que la administración de ciertos ingredientes activos sea capaz de proporcionar formulaciones de comprimidos mediante las cuales la liberación del fármaco se desarrolle lentamente durante horas, de manera que cuando se toma regularmente, se alcance un nivel sanguíneo efectivo mayoritariamente constante durante el día, solo requiriendo una toma única por día.

10 Dependiendo de los ingredientes activos que se utilicen, los requisitos para la composición respectiva son diferentes. Dependiendo de sus propiedades químicas y físicas, se deben usar otros excipientes y adyuvantes para comprimidos, ya que no todos los ingredientes activos son compatibles con todos los excipientes para comprimidos, o debido a sus propiedades químicas y físicas, no se pueden procesar conjuntamente.

15 La biodisponibilidad de los medicamentos puede subdividirse en un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) desarrollado por Gordon Amidon en los Estados Unidos a mediados de la década de 1990 y que ahora es parte de una guía de la Food and Drug Administration (FDA) y de una guía europea de la Arzneimittelagentur zur Beurteilung der Bioäquivalenz von Arzneimitteln.

20 Por ejemplo, los ingredientes activos de BCS clase I son ingredientes activos fácilmente solubles con una alta capacidad de permeación. Su absorción está controlada solo por la velocidad de evacuación estomacal e intestinal. Para los ingredientes activos que pertenecen a esta clase, pero cuya efectividad se desea a lo largo del día, se están realizando esfuerzos para desarrollar formulaciones que permitan la liberación retardada y uniforme del ingrediente activo.

25 El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) describe las relaciones que juegan un papel importante en la administración oral de medicamentos. Se basa en el trabajo de G. Amidon y colegas desde 1995. Los autores describen en este trabajo que la biodisponibilidad oral de los fármacos está influenciada principalmente por su solubilidad, velocidad de disolución y permeabilidad a través de las membranas biológicas (Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995;12:413.)

Para los agentes BCS clase 1, tanto la solubilidad como la permeabilidad son altas.

30 Esto significa que si tanto la solubilidad como la permeabilidad del fármaco son elevadas, se puede suponer que la velocidad de absorción está determinada principalmente por la velocidad de evacuación estomacal e intestinal.

35 Desde agosto de 2000, el sistema BCS se ha utilizado para la aprobación de medicamentos terminados por la Food and Drug Administration (FDA). Bajo ciertas condiciones, al solicitar una autorización de comercialización de medicamentos terminados (FAM), se puede prescindir de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia si se demuestra, aplicando el sistema BCS, que el nuevo medicamento terminado y un FAM ya autorizado del mismo medicamento deben ser bioequivalentes. Entonces, se puede solicitar una exención de la obligación de realizar estos estudios de biodisponibilidad costosos y, en este caso, innecesarios. Para este propósito, el fármaco en la forma de fármaco respectiva debe cumplir ciertos requisitos con respecto a los principales parámetros de solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución.

Solubilidad:

40 La dosis más alta de fármaco debe disolverse por completo en un máximo de 250 ml de un medio de disolución acuosa en un rango de pH entre pH 1 y pH 7,5.

Permeabilidad:

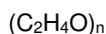
Un medicamento tendrá una alta permeabilidad si al menos el 90% de una dosis administrada es absorbido por el cuerpo. Esto debe demostrarse mediante datos apropiados (por ejemplo, estudios de balance de masas).

45 Velocidad de disolución:

La forma del medicamento debe garantizar una liberación rápida del medicamento. Esto debe demostrarse mediante pruebas de liberación in vitro adecuadas (ya sea en el método de la cesta rotatoria o de la cuchilla de agitación). Al menos el 85% de la dosis correspondiente debe liberarse dentro de los 30 minutos en tres medios de liberación diferentes (HCl 0.1 N, regulador pH 4.5 y regulador pH 6.8).

50 Una solución al problema de proporcionar un fármaco bien soluble uniformemente durante horas parece ser posible mediante el uso de vehículos de fármacos poliméricos, convirtiéndose este último lentamente en un gel en presencia de fluidos fisiológicos tales como saliva o fluidos gástricos e intestinales, formando lentamente un gel y suministrando el medicamento lentamente y controlándolo por difusión desde la matriz del comprimido.

Aquí, son adecuados los poli(alcoholes vinílicos) (PVA), que son resinas hinchables en agua como polímeros sintéticos y tienen excelentes propiedades de formación de película y emulsificación y forman un gel en soluciones acuosas. Los PVA están de acuerdo con la USP con la fórmula



5 caracterizados porque

n es un número entero en el rango de 500 y hasta 5000. Dependiendo del tamaño molecular de estos polímeros y su composición química, sus propiedades varían enormemente, en particular con respecto a la solubilidad en agua, pero también en términos de estabilidad.

10 Los PVA están hechos de poli(acetato de vinilo), por lo que los grupos acetato funcionales se hidrolizan parcial o totalmente para producir grupos funcionales de alcohol. A medida que aumenta el grado de hidrólisis, la solubilidad del polímero en medios acuosos aumenta, pero también aumentan la cristalinidad y la temperatura de fusión del polímero. Además, la temperatura de transición vítrea varía según el grado de hidrólisis.

15 Por ejemplo, un 38% de material hidrolizado no tiene punto de fusión, sino una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 48°C, mientras que un material hidrolizado hasta el 75% tiene una temperatura de fusión de aproximadamente 178°C, un material hidrolizado hasta el 88% tiene un punto de fusión de aproximadamente 196°C y un material hidrolizado hasta el 99% tiene un punto de fusión de aproximadamente 220° C, pero el polímero tiende a descomponerse rápidamente a una temperatura superior a 200° C.

Para preparar las composiciones de esta invención, pueden usarse poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de los tipos 18-88, 26-88 y 40-88 y cualquier grado intermedio que incluye el tipo 28-99 de JPE o Ph. Eur.

20 Aunque los alcoholes polivinílicos son solubles en agua, son casi insolubles en casi todos los disolventes orgánicos, con la excepción de unos pocos disolventes, como en el etanol, con una ligera solubilidad. Estas propiedades de los polímeros hacen que sea muy difícil preparar formulaciones de comprimidos en las que los PVA estén contenidos en una proporción elevada y que sean directamente compresibles.

25 Para uso en formulaciones farmacéuticas, se especifican alcoholes polivinílicos de diferentes grados de hidrólisis de acuerdo con las diversas farmacopeas.

La Europäischen Arzneibuch establece que un alcohol polivinílico permisible para su uso en dosis farmacéuticas debe tener un número de éster de no más de 280 y un peso molecular promedio de entre 20000 y 150000. El porcentaje de hidrólisis (H) puede calcularse a partir de la siguiente ecuación:

$$H = ((100 - (0.1535)(EV)) / (100 - (0.0749)(EV))) \times 100$$

30 donde EV corresponde al número de éster del polímero. Por número de éster se entiende la cantidad de hidróxido de potasio en mg requerida para saponificar los ésteres en 1 g de muestra. El número de éster se calcula a partir de la diferencia entre la saponificación y el índice de acidez.

Por lo tanto, según la monografía de la Europäischen Arzneibuch, solo se pueden usar polímeros de PVA con un porcentaje de hidrólisis de más del 72,2%.

35 Según la Farmacopea de los Estados Unidos, los alcoholes polivinílicos adecuados para uso en formas de dosificación farmacéutica deben tener un grado de hidrólisis porcentual entre 85 y 89% y un grado de polimerización de 500 a 5000. El grado de polimerización (DM) se calcula mediante la ecuación:

$$DM = (\text{Masa molar}) / ((86) - (0.42(\text{grado de hidrólisis})))$$

40 Un PVA que se puede usar en formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la monografía de la Europäischen Arzneibuch es un PVA con un grado de hidrólisis entre el 72,2% y el 90%, como resultado de lo cual se incluyen tanto los PVA de acuerdo con Ph.Eur. (hidrólisis de más del 72,2%, pero menos del 90% y aquellos según la USP (grado de hidrólisis entre 85-89%). Estos grados de PVA tienen un peso molecular en el rango de 14000 g/mol a 250000 g/mol.

45 Como ya se ha descrito anteriormente, los alcoholes polivinílicos con un grado correspondientemente alto de hidrólisis pueden comprimirse directamente solo en condiciones especiales, es decir, debe llevarse a cabo con granulación previa o los PVA utilizados deben mezclarse con otros auxiliares de formación de comprimidos y aglutinantes fácilmente compresibles, de modo que se reduzca la proporción de poli(alcohol vinílico) en la composición global.

50 Se ha encontrado ahora mediante experimentos que no solo el grado de hidrólisis de los alcoholes de polivinilo usados, y por lo tanto la cristalinidad, desempeñan un papel para la buena capacidad de procesamiento en formulaciones de comprimidos, sino también las propiedades físicas y de comportamiento de las calidades de PVA comerciales usadas.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el tamaño de partícula de las calidades de PVA utilizadas aparentemente tiene una influencia sobre la capacidad de formación de comprimidos. En relación con esto, se ha encontrado además que, dependiendo del tamaño de partícula promedio de los pulverizados de PVA, se pueden preparar mezclas directamente formadoras de comprimidos en las que el contenido de PVA puede ser superior al 60%.

- 5 Una solución a este problema es, por lo tanto, que un poli(alcohol vinílico) en polvo comercial se combine adecuadamente con un componente muy bien compresible, con lo que se obtiene un producto pulverulento directamente compresible, que consiste principalmente en el PVA utilizado. A continuación, es posible producir comprimidos simplemente mezclando el producto de acuerdo con la invención con una sustancia activa deseada sin tratamiento adicional y comprimiendo con presión adecuada. Opcionalmente, antes de la compresión de la mezcla, se agregan algunos otros adyuvantes, tales como por ejemplo, lubricantes y otros aditivos. Es esencial que no se requiera ningún tratamiento adicional para poder comprimir la mezcla de polvo resultante en comprimidos.

- 10 Sorprendentemente, se ha descubierto mediante experimentos que es posible convertir una amplia variedad de polivinil alcoholes en una matriz de formación de comprimidos directamente compresible mezclando PVA en polvo molido con celulosas microcristalinas (MCC). Se ha encontrado particularmente sorprendente a este respecto que, obviamente, solo los MCC son adecuados para lograr tales propiedades de compresión directa; otros vehículos comunes de promoción de la compresión directa, por ejemplo, hidrógenofosfatos de calcio directamente compresibles, incluido Fujicalin®, que puede comprimirse directamente por se, sorbitoles directamente compresibles (por ejemplo, Parateck® SI 400), manitol directamente compresible (por ejemplo, Parateck® M200) o almidones directamente compresibles (por ejemplo, Starch 1500), en combinación con los PVA, no tienen este efecto y no conducen a mezclas de polvo directamente compresibles con los PVA, como ha demostrado su propia investigación.

Mediante este efecto sorprendente encontrado, ahora se puede proporcionar al galénico una premezcla directamente compresible de PVA para la producción de comprimidos, que conduce a la aceleración de un proceso de desarrollo de una nueva formulación de comprimidos.

- 25 La celulosa microcristalina (MCC) es un auxiliar de formación de comprimidos en la fabricación farmacéutica y se usa preferiblemente como un vehículo para fármacos y es un componente para casi cualquier tipo de formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas, sobres, gránulos y otros.

- 30 En su forma pura, la celulosa microcristalina (MCC) que tiene la fórmula general $(C_6B_{10}O_5)_n$ es una celulosa blanca de flujo libre en forma de polvo, que está disponible comercialmente con diferentes tamaños de grano. En grado farmacéutico, cumple con los estándares de las farmacopeas habituales, por ejemplo, Ph. Eur., USP/NF o JP. Entre otras cosas, la celulosa microcristalina sirve como fibra indigerible, no reabsorbible para alimentos de calorías reducidas, como aderezos para ensaladas, postres y helados, como agente de liberación o como vehículo. Como se puede ver a partir de la descripción anterior, sirve en farmacia como un aglutinante o vehículo para la producción de comprimidos. En este contexto, se ha demostrado que es adecuada para comprimidos directos y lleva a comprimidos duros, que tienen una formulación adecuada con tiempos de desintegración cortos.

- 35 La MCC se deriva de partes de plantas leñosas (no de papel usado). Aquí, la celulosa vegetal se libera con ácido clorhídrico diluido a temperaturas superiores a 100° C de fracciones de celulosa no cristalina. Es decir, la MCC de calidad farmacéutica se puede obtener mediante hidrólisis parcial de celulosa de alta pureza, seguida de purificación y secado. Opcionalmente, después de la hidrólisis, se puede llevar a cabo la carboxilación para mejorar las propiedades hidrófilas.

- 40 La MCC es insoluble en agua, alcoholes y solventes orgánicos. En el agua, la MCC forma una matriz tridimensional que consiste en innumerables microcristales insolubles que forman un gel de tixotropía estable. Las propiedades beneficiosas de la MCC también se retienen durante los cambios inducidos por la temperatura en el estado de fase, por ejemplo, durante la transición al estado de congelación o cuando se calienta a temperaturas más altas, de modo que la MCC es muy adecuada para mezclas preparadas para su posterior procesamiento.

- 45 Como MCC adecuadas para lograr una dureza suficiente del comprimido, se han encontrado los tipos comerciales con tamaños medios de partículas D_{v50} en el rango de 60 a 250 micras, preferiblemente en el rango de 80 a 200 micras, más preferiblemente en el rango de 80 a 150 micras, más preferiblemente en el rango de 90 a 140 micras, establecido por determinación de difracción láser. En este caso, tales tipos de MCC tienen preferiblemente densidades aparentes en el rango de 0.22 a 0.38 g/cm³, preferiblemente en el rango de 0.24 a 0.35 g/cm³, más preferiblemente en el rango de 0.28 a 0.33 g/cm³ sucesivamente. Los grados adecuados de MCC comercialmente disponibles que cumplen estos criterios y son adecuados para usar en formulaciones farmacéuticas son, por ejemplo, Vivapur 102 (secado en corriente de aire, tamaño de partícula promedio de aproximadamente 100 μm, determinado por difracción láser, densidad aparente 0,28-0,33 g/cm³), Avicel PH 102 (tamaño de partícula promedio de aproximadamente 100 μm, densidad aparente 0,28 - 0,33 g/cm³) y Emcocel 90M (secado por pulverización, tamaño de partícula promedio de aproximadamente 100 μm, determinado por difracción láser, densidad aparente 0,25-0,37 g/cm³).

Sin embargo, otros productos comerciales no mencionados aquí que cumplan con los requisitos descritos pueden usarse de acuerdo con la invención descrita aquí.

Es particularmente sorprendente que la adición de celulosas microcristalinas adecuadas a las más variadas calidades de PVA, en particular a PVA que tienen viscosidades muy diferentes, da como resultado mezclas directamente compresibles que consisten predominantemente de PVA.

- 5 Se ha demostrado que es particularmente ventajoso si en las composiciones según la invención la relación de los PVA y la MCC descritos está en el intervalo de 2:1 a 1:2 en peso, preferiblemente en una proporción en el intervalo de 2:1 a 1:1. es. Se ha encontrado que tales mezclas son particularmente adecuadas para la producción de comprimidos de liberación retardada. Después del mezclado intensivo, las mezclas conjuntas de PVA que se encuentran aquí con MCC tienen densidades aparentes en el rango de 0.43-0.45 g/ml a densidades compactadas en el rango de 0.58-0.60 g/ml.
- 10 Debido a las propiedades ventajosas descritas de las combinaciones de PVA y MCC, el formulador en la industria farmacéutica, pero también en la industria alimentaria o en otros campos técnicos, dispone de un material que simplifica significativamente el esfuerzo de desarrollo para formas de dosificación comprimidas sólidas con fármacos de liberación prolongada. Todo lo que tiene que hacer es mezclar su ingrediente activo previsto para suministro retardado, con la combinación de PVA-MCC; si es necesario, agregará algunos excipientes, especialmente lubricantes
- 15 y agentes deslizantes, y luego comprimirá esta mezcla en una máquina de hacer comprimidos. Debido a las propiedades de formación de comprimidos particularmente buenas de esta matriz, también ha sido posible el desarrollo de comprimidos de liberación prolongada con sustancias activas que, en sí mismas, en realidad se consideran no compresibles directamente y que deberían granularse de la forma habitual. El uso de la matriz PVA-MCC ahorra tiempo de desarrollo, inversión en equipos y mejora la confiabilidad del proceso en el desarrollo y la producción.
- 20 Surge un efecto secundario ventajoso cuando se usan las mezclas según la invención en el proceso de formación de comprimidos, que consiste en que las mezclas según la invención conducen a fuerzas de eyección comparativamente bajas, por lo que es posible trabajar con cantidades significativamente menores de lubricantes de lo normal en formación de comprimidos. Por lo tanto, en lugar de un 1% de estearato de magnesio por lo general, solo se necesita alrededor de un cuarto de esta cantidad, posiblemente incluso menos. Bajo condiciones especiales, la
- 25 adición de tales lubricantes puede omitirse por completo. Esto requiere una mejora adicional en las fuerzas de unión entre partículas, esto es, se obtienen comprimidos más duros con la misma fuerza de presión, por lo que se puede lograr una liberación de ingrediente activo más reproducible. Esto último se debe al hecho de que la liberación está controlada esencialmente por el contenido de PVA y la adición reducida de estearato de magnesio hidrófobo ejerce solo una influencia menor sobre el comportamiento de liberación.
- 30 Además, la presente invención se refiere a un método para influir en las propiedades de formación de comprimidos de las calidades de PVA de grano fino, en particular PVA molidos, que en sí mismos tienen solo una baja compresibilidad. Se ha encontrado por experimentación que estos PVA se pueden convertir en una forma directamente contráctil por combinación con MCC.
- 35 Los PVA de grano fino son particularmente adecuados como matrices de retardo, ya que generalmente se pueden procesar muy bien para producir mezclas más homogéneas con el ingrediente activo que se va a retardar. Esto último es de particular importancia para la "uniformidad del contenido" de la exactitud de dosis única con el fin de obtener siempre la misma cantidad de ingrediente activo en cada comprimido individual.
- 40 Además, este tipo de formulación con grados de PVA de grano fino tiene la ventaja de que las grandes superficies de las partículas finas de PVA dan como resultado una formación más homogénea de la capa de gel después de humedecerse en el tracto gastrointestinal, lo que conduce a una mayor reproducibilidad para el paciente que toma los comprimidos y, si es necesario, también conduce a la difusión prolongada del fármaco a través de este gel.

Implementación

- 45 Para la preparación de las nuevas mezclas conjuntas, se mezclan intensamente alcoholes polivinílicos triturados (PVA) de grano fino con celulosas microcristalinas (MCC) y se convierten así en mezclas conjuntas, que son extraordinariamente adecuadas como matrices compresibles directamente compresibles. Esto es particularmente sorprendente, ya que las mezclas de dichos PVA con otros excipientes -per se también directamente compresibles con facilidad- del mercado, no muestran este efecto de compresión directa con los PVA en polvo. En los siguientes experimentos, se puede demostrar por medio de una formulación con ácido ascórbico en polvo como sustancia activa modelo que las mezclas de PVA-MCC producidas de esta manera son muy adecuadas para la compresión directa de
- 50 ingredientes activos poco compresibles. Además, se puede demostrar con los comprimidos producidos que contienen mezclas correspondientes como excipientes, que a partir de tales comprimidos producidos, el ingrediente activo puede liberarse controladamente durante un tiempo muy largo. Los experimentos realizados han demostrado que los comprimidos correspondientes que contienen ingrediente activo tienen una liberación retardada del ingrediente activo durante al menos 2 horas, preferiblemente durante al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 8 horas, más
- 55 preferiblemente al menos 10 horas y lo más preferiblemente hasta 12 horas, dependiendo del ingrediente activo utilizado y de la proporción de mezcla de los alcoholes polivinílicos y las celulosas microcristalinas

Dado que en el contexto de la producción de formulaciones de comprimidos, el término "directamente compresible" no está obligatoriamente definido, en la presente descripción se utilizó como punto de referencia para la comparación el comportamiento de prensado de un manitol muy fácilmente compresible obtenido directamente del mercado (Pardeck® M 200 (manitol)), adecuado para su uso como excipiente. Exp Ph Eur, BP, JP, USP, E 421, Artículo N° 1.00419, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). El objetivo es acercarse lo más posible al comportamiento del Pardeck® M 200 con las mezclas conjuntas directamente compresibles que contienen PVA en cantidades mayores, en particular en lo que se refiere a su compresibilidad.

A través de los experimentos llevados a cabo se ha encontrado que los comprimidos que contienen ingredientes activos que contienen una composición de acuerdo con la invención en forma de una mezcla conjunta en una cantidad de 1-99% en peso, preferiblemente en una cantidad de 5-95% en peso, más preferiblemente de 10 a 90% en peso, basado en el peso total del comprimido, exhiben la liberación prolongada deseada de ingrediente activo. Ventajosamente, se pueden obtener comprimidos con durezas de comprimido particularmente altas, que requieren fuerzas de eyección sorprendentemente bajas en el proceso de producción, con las composiciones que se desean incluso cuando se usan fuerzas de compresión bajas. Tal como se ha encontrado durante los intentos de fabricar placebos, se obtienen comprimidos con una dureza de comprimido de 295,7 N, que requieren solamente una fuerza de eyección de aproximadamente 66,7 N, usando una fuerza de presión de 19,5 kN. Además, estos comprimidos tienen poca friabilidad, como puede demostrarse mediante experimentos adecuados.

Por tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de composiciones de liberación prolongada compresibles directamente para producir una combinación conjunta de celulosas microcristalinas (MCC) y alcoholes polivinílicos (PVA), en donde el alcohol polivinílico es un polvo fino que tiene un tamaño de partícula medio D_{v50} en el rango de 50 a 260 micras, una densidad aparente en el rango de 0.55 a 0.62 g/ml, una densidad compactada en el rango de 0.72 a 0.85 g/ml y un ángulo de reposo en el rango de 35 a 38° molido y tamizado a través de un tamiz de 800 μm , y el polvo de celulosa microcristalina (MCC) que se mezcla intensamente es obtenido en un tamaño medio de partícula D_{v50} en el rango de 60 a 250 micras, y una densidad aparente en el rango de 0.22 a 0.38 g/cm³. De esta manera, puede resultar una comezcla directamente compresible con una densidad aparente en el rango de 0.40 a 0.48 g/ml, una densidad compactada en el rango de 0.55 a 0.63 g/ml y un ángulo de reposo en el rango de 35 a 38°, que se puede mezclar con diferentes agentes según se desee y se puede comprimir en comprimidos con una liberación retardada de ingrediente activo.

Los ejemplos que se dan a continuación describen métodos y condiciones para la preparación de comezclas de PVA-MCC de acuerdo con la invención. Los expertos en la materia pueden entender por sí mismos que también están disponibles otros métodos de molienda y mezcla de los materiales de partida que los descritos en este documento.

A partir de los ejemplos, se obtienen las ventajas particulares de estas combinaciones de PVA-MCC en comparación con las compresibilidades insuficientes obtenidas por las combinaciones de PVA con otros vehículos, que no obstante se consideran fácilmente compresibles.

Cuando una matriz de PVA-MCC según la invención se mezcla con ácido ascórbico pulverulento per se (como sustancia activa modelo) y una cantidad muy pequeña de estearato de magnesio como lubricante, pueden obtenerse comprimidos de suficiente dureza con baja abrasión mecánica mediante simple compresión directa, que están disponibles para llenar empaques tipo blíster o para disposición no destructiva de estos blísteres por parte del paciente. Los comprimidos correspondientes que contienen ácido ascórbico muestran que la liberación prolongada de ácido ascórbico de tales comprimidos de matriz de PVA-MCC puede garantizarse durante varias horas.

Lista de imágenes:

Fig. 1: En la Figura 1 se muestran gráficamente los perfiles de fuerza de presión de acuerdo con los datos de la Tabla 1.

Fig. 2: En la Fig. 2 se muestran gráficamente los perfiles de fuerza de presión y abrasión de acuerdo con los datos de la Tabla 1.

Fig. 3: En la Fig. 3 se muestran los datos de perfiles de fuerza de prensa/dureza de acuerdo con las composiciones de la Tabla 4.

Fig. 4: En la Fig. 4 se ilustran gráficamente los perfiles de desgaste de la fuerza de presión mediante los datos de la Tabla 4.

Fig. 5: en Fig. 5 se muestra gráficamente la liberación de ácido ascórbico a partir de comprimidos de liberación prolongada de acuerdo con la muestra 1, caracterizados por los datos de la tabla 9,.

Fig. 6: En la Figura 6, se muestra gráficamente la liberación de ácido ascórbico a partir de comprimidos de liberación prolongada (muestra 2) caracterizados por los datos de la Tabla 9.

Ejemplos

La presente descripción permite a un experto en la técnica abarcar completamente la invención. Incluso sin una explicación adicional, se supone por lo tanto que una persona experta en la técnica puede usar la descripción anterior en la mayor medida.

5 En caso de cualquier ambigüedad, no hace falta decirlo, se hace referencia a las publicaciones citadas y la literatura de patentes. Por consiguiente, estos documentos se consideran parte de la divulgación de la presente especificación.

Para una mejor comprensión y clarificación de la invención, se dan a continuación ejemplos que están dentro del alcance de la presente invención. Estos ejemplos también sirven para ilustrar posibles variantes. Sin embargo, debido a la validez general del principio descrito de la invención, los ejemplos no son adecuados para reducir el alcance de la presente solicitud solo a ellos.

10 Además, es evidente para el experto en la materia que tanto en los ejemplos dados como en el resto de la descripción, las cantidades de componentes contenidos en las composiciones suman solo el 100% en peso o en moles, basado en la composición total, y que la suma no puede ir más allá de ese valor, incluso si resultaran los valores más altos de los intervalos de porcentajes dados. A menos que se indique lo contrario, los valores de % están en % en peso o en moles, con la excepción de las proporciones dadas por volumen.

15 Las temperaturas dadas en los ejemplos y la descripción, así como en las reivindicaciones están en ° C.

Aparato/método para caracterizar las propiedades del material

1. densidad aparente: según DIN EN ISO 60: 1999 (versión alemana) especificación en "g/ml"

2. densidad compactada: de acuerdo con DIN EN ISO 787-11:1995 (versión alemana) especificación en "g/ml"

3. ángulo de reposo: según la especificación DIN ISO 4324: 1983 (versión alemana) en "grados"

20 4. superficie determinada de acuerdo con BET: evaluación y ejecución según la literatura "BET Surface Area by Nitrogen Absorption" por S. Brunauer et al. (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1983) Dispositivo: ASAP 2420 de Micromeritics Instrument Corporation (EE. UU.); nitrógeno; Pesaje: aproximadamente 3.0000 g; Calentamiento: 50° C (5 h); Velocidad de calentamiento 3 K/min; se indica la media aritmética de tres determinaciones

25 5. Determinación del tamaño de partícula por difracción láser con dispersión en seco: Mastersizer 2000 con unidad de dispersión Scirocco 2000 (Malvern Instruments Ltd. Reino Unido), determinaciones a 1, 2 y 3 bares de contrapresión; Evaluación Fraunhofer; Dispersante RI: 1,000, Límites de obstrucción: 0.1-10.0%, Tipo de bandeja: Propósito general, Tiempo de fondo: 7500 mseg, Tiempo de medición: 7500 mseg, Rendimiento según ISO 13320-1 y especificaciones del manual técnico y especificaciones del fabricante del equipo; Datos en % Vol

30 6. Determinación del Tamaño de Partícula sobre difracción láser con dispersión en húmedo: Mastersizer 2000 con unidad de dispersión en húmedo Hydro 2000SM (Malvern Instruments Ltd. UK); Medio de dispersión Líquido fino de aceite de silicona (fabricante: Evonik Goldschmidt GmbH, Alemania, nombre del fabricante: Tegiloxan3, número de artículo del fabricante: 9000305); Dispersante RI: 1.403; Velocidad del Agitador: 2500 rpm; Tipo de bandeja: Propósito general; Tiempo de fondo: 7500 mseg; Tiempo de medición: 7500 mseg; Límites de oscurecimiento: 7.0-13.0%; Ejecución de acuerdo con ISO 13320-1 y las especificaciones del manual técnico y las especificaciones del fabricante del equipo; Datos en % Vol.

Procedimiento: La celda de suspensión se llena con aceite de silicona de baja viscosidad, la muestra se agrega en porciones hasta alcanzar el rango de oscurecimiento deseado (7,0-13,0%) y la medición se inicia después de un tiempo de espera de 2 minutos.

40 7. Determinación del Tamaño de Partícula por tamizado en seco a través de una torre de tamizado: control Retsch AS 200, Fa.Retsch (Alemania); Cantidad de sustancia: aproximadamente 110.00 g; Tiempo de tamizado: 30 minutos; Intensidad de amplitud: 1 mm; Intervalo: 5 segundos; Tamices de prueba con malla metálica según DIN ISO 3310; Anchos de malla (en µm): 710, 600, 500, 400, 355, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50, 32; Indicación de la distribución de cantidad por fracción de tamiz en las tablas como "% en peso del pesaje"

8. La prueba de formación de tabletas se realizó de la siguiente manera:

45 Las mezclas según las composiciones dadas en la parte experimental se colocan durante 5 minutos en un recipiente de acero inoxidable sellado (capacidad: aproximadamente 2 l, altura: aproximadamente 19,5 cm, diámetro: aproximadamente 12 cm de dimensión exterior) en un mezclador de laboratorio (Turbula T2A, Fa. Willy A. Bachofen, Suiza).

50 El estearato de magnesio utilizado es Parteck LUB MST (estearato de magnesio vegetal) EMPROVE exp Ph Eur, BP, JP, NF, Artículo de FCC 1.00663 (Merck KGaA, Alemania), que se depositó en un tamiz de 250 µm.

ES 2 700 153 T3

La compresión en comprimidos de 500 mg (punzón de 11 mm, redondo, plano, con faceta) se lleva a cabo en una máquina de comprimidos Excenter Korsch EK 0-DMS (Fa.Korsch, Alemania) con el sistema de evaluación Catman 5.0 (Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM, Alemania).

- 5 Para cada fuerza de presión probada (ajustes de objetivo: ~ 5, -10, ~ 20 y ~ 30 kN, en los ejemplos se dan las fuerzas de compresión reales medidas efectivamente), se preparan al menos 100 comprimidos para la evaluación de los datos de compresión y los datos galénicos.

Dureza, diámetro y altura del comprimido: Erweka Multicheck 5.1 (Erweka, Alemania); Datos promedio (valores medios aritméticos) de 20 mediciones de comprimidos por fuerza de presión. Las mediciones tienen lugar un día después de la producción del comprimido.

- 10 Abrasión de los comprimidos: Probador de Friabilidad TA420 (Erweka, Alemania); Parámetros del dispositivo y ejecución de medidas según Ph.Eur. Séptima edición "Friabilität von nicht überzogenen Tabletten". Las mediciones se realizan un día después de la producción del comprimido.

- 15 Masa de los comprimidos: Multicheck 5.1 (Erweka, Alemania) con balanza Sartorius CPA 64 (Sartorius, Alemania). Indicación del valor promedio (media aritmética) del pesaje de 20 comprimidos por fuerza de presión. Las mediciones tienen lugar un día después de la producción de los comprimidos.

- 20 9. Prueba de liberación de ácido ascórbico. Los comprimidos que contienen ácido ascórbico (de la compresión con una fuerza de presión de 20 kN) se utilizan en un aparato de liberación in vitro de SOTAX (Allschwil, Suiza) con el "Aparato 2 (Aparato de paleta)" descrito en USP 36 en <711> y bajo condiciones descritas allí para "formas de dosificación de liberación prolongada" (USP = United States Pharmacopoeia). El muestreo se realiza automáticamente a través de un sistema de bomba peristáltica con medición posterior en un espectrómetro 8453 (Agilent Technologies, EE. UU.) y en una celda de flujo continuo. Los valores promediados resultan de las pruebas de liberación de, en cada caso, 6 comprimidos que contienen ácido ascórbico prensado con una fuerza de presión de 20 kN.

Ácido ascórbico utilizado para la formación de comprimidos: L (+) - ácido ascórbico, Ph Eur, USP, NF, Producto 83568,290 (VWR, Alemania)

- 25 Equipos de medición y parámetros de medición:

1. Dispositivo de liberación Sotax AT7s equipado con Aparato 2 (Aparato de paleta según USP 36)

- o Temperatura: 37° C +/- 0.5° C
- o Velocidad de la paleta: 100 rpm
- o Volumen de medio de liberación por recipiente de medición: 900 ml

- 30 o Peso del comprimido: 500 mg
- o Tiempo total de ejecución de la medición: 720 min. (con muestreo a 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720 min.)

2.- Bomba de tubo para muestreo: Sotax CY 7-50 (SOTAX, Suiza)

3.- Espectrómetro 8453 (Agilent Technologies, EE. UU.)

- 35 o Medición a 244 nm en una celda de flujo de 2 mm
- o Evaluación a través de Excel
 - o Medio de preparación: Dosa Prep X8 (DOSATEC GmbH, Alemania)

Composición (en% en peso) del medio de liberación:

Dihidrogenofosfato de potasio (Artículo número 1.04873, Merck KGaA Darmstadt, Alemania)	0,68%
Titriplex III (Artículo No. 1,08418, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania)	0,02%
Ácido fosfórico 85%,	0,20%

(Artículo n.º 1.00573, Merck KGaA Darmstadt, Alemania)	
Agua desmineralizada	99,10%

Caracterización de los materiales utilizados

1. Tipos de PVA usados y sus propiedades:

1.1 Materias primas para la molienda

- 5 1.1.1. PVA 4-88: poli(alcohol vinílico) 4-88, adecuado para uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, USP, JPE, artículo n° 1.41350, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
- 1.1.2. PVA 18-88: alcohol polivinílico 18-88, adecuado para usar como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, USP, JPE, artículo n° 1.41355, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
- 10 1.1.3. PVA 26-88: poli(alcohol vinílico) 26-88, adecuado para uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, USP, JPE, artículo n° 1.41352, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
- 1.1.4. PVA 40-88: poli(alcohol vinílico) 40-88, adecuado para uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, USP, JPE, artículo n° 1.41353, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
- 1.1.5. PVA 28-99: poli(alcohol vinílico) 28-99, adecuado para uso como excipiente EMPROVE® exp JPE, artículo n° 1.41356, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

- 15 Estos tipos de PVA están presentes como partículas gruesas de varios milímetros de grano grueso que no se pueden usar en esta forma como una matriz de compresión directamente compresible.

Las partículas grandes no permiten el llenado reproducible de las matrices de troquelado y, por lo tanto, tampoco obtener un peso constante de los comprimidos a altas velocidades de rotación de las máquinas de fabricación de comprimidos (rotativas). Además, solo los PVA de grano fino pueden asegurar una distribución homogénea del ingrediente activo en el comprimido, sin que se produzcan efectos de segregación; esto es absolutamente necesario para garantizar la exactitud de la dosis única del ingrediente (uniformidad de contenido) en cada comprimido producido. Además, solo mediante un PVA de grano fino se puede garantizar la formación de gel homogéneo en todo el cuerpo del comprimido y el necesario para el retardo reproducible.

20

Por estos motivos, las calidades de PVA de grano grueso antes mencionadas, deben ser sometidas a molienda antes de su uso como matrices de retardo directamente compresibles.

25

1.2 Calidades de PVA molido

- 1.2.1. PVA molido 4-88, de alcohol polivinílico 4-88 Artículo No. 1.41350, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
- 1.2.2. PVA molido 18-88, de alcohol polivinílico 18-88 Artículo No. 1.41355, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
- 1.2.3. PVA molido 26-88, de alcohol polivinílico 26-88 Artículo No. 1.41352, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
- 30 1.2.4. PVA molido 40-88, de alcohol polivinílico 40-88 Artículo No. 1.41353, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania
- 1.2.5. PVA molido 28-99, hecho de poli(alcohol vinílico) 28-99 Artículo No. 1.41356, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

Molienda

La molienda de los tipos de PVA se lleva a cabo en un molino de chorro en espiral Aeroplex tipo 200 AS de Hosokawa Alpine, Augsburg, Alemania, bajo nitrógeno líquido como molienda en frío en el rango de temperatura de 0° C a -30° C,

35

Las propiedades del producto resultante de las calidades de PVA molidos, en particular los índices de polvo tales como densidad aparente, densidad compactada, ángulo de reposo, área superficial BET, volumen de poros BET y las distribuciones de tamaño de partícula, se muestran en las siguientes tablas:

Densidad aparente. Densidad compactada. Ángulo de reposo, área de superficie BET, volumen de poros

- 40 (Para detalles sobre los métodos de medición, véase Métodos)

ES 2 700 153 T3

Muestra	Densidad granel (g/ml) a	Densidad compactada (g/ml)	Ángulo de reposo (°)	Área de superficie BET (m ² / G)	Volumen de poro BET (cm ³ / G)
PVA 4-88 *	0,61	0,82	35,1	0,1308	0,0008
PVA 18-88 *	0,57	0,76	35,5	0,1831	0,0011
PVA 26-88 *	0,56	0,74	35,5	0,2045	0,0013
PVA 40-88 *	0,59	0,77	36,9	0,1123	0,0009
PVA 28-99 *	0,58	0,76	37,7	0,2210	0,0016
* PVA molido					

Distribución de partículas determinada por difracción láser con dispersión en seco (1 bar de contrapresión):

Datos en μm (para detalles sobre el método de medición, véase Métodos)

Muestra PVA	DV5	DV10	DV20	DV25	DV30	DV50	DV75	DV90
4-88*	21,36	33,93	60,39	75,25	91,61	177,74	380,57	790,37
18-88*	29,67	44,93	73,95	89,11	105,22	185,49	375,88	755,84
26-88*	27,76	42,32	73,01	90,14	108,67	198,51	382,65	676,96
40-88*	31,84	50,64	89,13	109,77	131,45	230,52	413,71	634,59
28-99*	24,87	39,81	72,81	90,72	109,31	191,42	343,54	561,23
* PVA molido								

5

Distribución de partículas determinada por difracción láser con dispersión en seco (contrapresión a 2 bares):

Datos en μm (para detalles sobre el método de medición, véase Métodos)

Muestra PVA	DV5	DV10	DV20	DV25	DV30	DV50	DV75	DV90
4-88*	19,09	30,21	52,69	64,83	77,87	143,83	279,64	451,94
18-88*	26,90	40,38	65,30	78,08	91,55	159,10	321,46	607,64
26-88*	24,59	36,93	61,67	75,05	89,33	157,79	286,17	434,23
40-88*	31,03	49,47	88,54	110,06	132,79	235,87	430,35	686,10

ES 2 700 153 T3

Muestra PVA	DV5	DV10	DV20	DV25	DV30	DV50	DV75	DV90
28-99*	24,27	39,63	74,31	93,13	112,51	196,45	350,21	570,12
* PVA molido								

Distribución de partículas determinada por difracción láser con dispersión en seco (contrapresión de 3 bares):

Datos en μm (para detalles sobre el método de medición, véase Métodos)

Muestra PVA	DV5	DV10	DV20	DV25	DV30	DV50	DV75	DV90
4-88*	18,35	29,27	51,25	63,09	75,77	139,46	269,80	425,62
18-88*	24,55	36,60	57,91	68,48	79,45	132,37	246,56	393,59
26-88*	25,17	38,18	64,35	78,47	93,57	167,41	317,16	514,18
40-88*	32,81	53,33	96,27	119,6 1	144,21	256,31	463,67	717,76
28-99*	22,33	35,92	65,94	82,31	99,37	174,84	305,50	454,03
* PVA molido								

5

Distribución de partículas determinada por difracción láser con dispersión en húmedo (en aceite de silicona de baja viscosidad):

Datos en μm (para detalles sobre el método de medición, véase Métodos)

Muestra PVA	DV5	DV10	DV20	DV25	DV30	DV50	DV75	DV90
4-88*	10,03	20,10	38,02	47,82	58,31	110,91	231,64	390,95
18-88*	17,19	30,25	50,06	59,22	68,47	111,89	212,70	357,70
26-88*	15,42	26,76	45,50	54,83	64,47	110,50	212,91	353,68
40-88*	20,41	34,80	60,35	73,32	86,96	154,96	299,57	490,08
28-99*	14,68	25,96	47,49	58,88	70,80	127,68	240,70	376,70
* PVA molido								

10 Distribución de partículas determinada por torre de tamizado:

Datos en % en peso (para detalles sobre el método de medición, véase Métodos)

ES 2 700 153 T3

Muestra PVA	<32 µm	32-50 µm	50-75 µm	75-100 µm	100-150 µm	150-200 µm	200-250 µm	250-300 µm
4-88*	3,3	7,9	12,6	12,2	19,6	12,9	10,5	6,5
18-88*	0,5	8,1	12,8	13,6	20,4	15,0	9,4	5,8
26-88*	5,3	8,4	12,3	13,6	21,8	13,1	9,0	5,0
40-88*	2,6	5,5	8,1	8,8	17,8	14,0	10,7	7,5
28-99*	5,0	7,1	9,1	9,8	20,4	13,2	11,7	7,9
* PVA molido								

Muestra PVA	300-355 µm	355-400 µm	400-500 µm	500-600 µm	600-710 µm	> 710 µm
4-88*	4,5	2,8	3,5	2,0	0,9	0,8
18-88*	4,2	2,6	3,5	2,1	1,0	1,0
26-88*	3,7	2,2	2,7	1,8	0,6	0,5
40-88*	6,6	3,9	5,9	4,1	1,9	2,06
28-99*	5,3	3,2	3,7	2,0	0,8	0,8
* PVA molido						

2. Vehículos directamente compresibles para la preparación de las mezclas con alcoholes polivinílicos (molidos)

5 2.1 Parateck® SI 150 (sorbitol), adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, JP, JSFA, NF, E 420, N° de artículo 1.03583, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

2.2 Parateck® M 200 (manitol), adecuado para uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, JP, USP, E 421, artículo n° 1.00419, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

2.3 Parateck® Mg DC (hidróxido de magnesio carbonato), pesado, adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, USP, E 504, Artículo No. 1.02440, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

10 2.4 Fujicalin®, hidrogenofosfato de calcio, anhidro, DCPA, USP/NF, EP, JP (Fuji Chemical Industry Co., Ltd., Japón, adquirido de SEPPIC GmbH, Colonia, Alemania)

2.5 Lactosa monohidrato (lactosa), grado especial para formación de comprimidos, adecuado para uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, NF, JP, Artículo N° 1.08195, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

2.6 Starch 1500® (almidón de maíz pregelatinizado) USP/NF, Ph Eur, JPE, IN 516247, Colorcon Limited, Reino Unido

15 2.7 Vivapur® 102 Premium, MCC (celulosa microcristalina) Ph Eur, NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Alemania

2.8 Avicel® PH 102, MCC (celulosa microcristalina) Ph Eur, NF, JP, FMC BioPolymer, EE. UU.

2.9 Emcocel® 90M, MCC (celulosa microcristalina) Ph Eur, NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Alemania

3. Ácido ascórbico en polvo (utilizado como fármaco modelo)

ES 2 700 153 T3

ácido L(+)-ascórbico, Ph Eur, USP, NF, Prod, 83568, 290, Ch.: 11D180012, VWR, Alemania

Distribución de partículas determinada por difracción láser con dispersión en seco con 1 bar de contrapresión:

Datos μm (para detalles sobre el método de medición véase Métodos)

Muestra	DV5	DV10	DV20	DV25	DV30
ácido ascórbico	27,63	57,03	103,64	123,02	141,50

5

Muestra	DV50	DV75	DV90	Dv95
ácido ascórbico	215,48	335,67	467,13	552,17

Distribución de partículas determinada por difracción láser con dispersión en seco con 2 bares de contrapresión:

Datos μm (para detalles sobre el método de medición véase Métodos)

Muestra	DV5	DV10	DV20	DV25	DV30
ácido ascórbico	24,74	52,40	100,25	120,64	140,02

10

Muestra	DV50	DV75	DV90	Dv95
ácido ascórbico	217,41	346,52	505,33	634,51

Distribución de partículas determinada por difracción láser con dispersión en seco con 3 bares de contrapresión:

Datos μm (para detalles sobre el método de medición véase Métodos)

Muestra	DV5	DV10	DV20	DV25	DV30
ácido ascórbico	11,85	24,55	62,66	82,02	100,81

15

Muestra	DV50	DV75	DV90	Dv95
ácido ascórbico	177,57	304,33	451,03	558,34

Procedimiento:

1. Compresión de PVAs molidos sin aditivos

2. Preparación de las mezclas que consisten en los diversos vehículos directamente compresibles del mercado con la calidad PVA molido 26-88

20

ES 2 700 153 T3

3. Compresión de estas mezclas y caracterización de los comprimidos

4. Descripción de la producción de las mezclas conjuntas de PVA molidos 26-88 y 40-88 con celulosa microcristalina Vivapur® 102

5. Descripción de la producción de las mezclas de las dos comezclas obtenidas en 4. con ácido ascórbico en polvo

5 6. Compresión de estas mezclas y caracterización de los comprimidos

7. Examen de la liberación retardada in vitro de ácido ascórbico de los comprimidos obtenidos de esta manera

A) Resultados del ensayo:

1. Compresión de los PVA molidos sin aditivos

10 Las calidades de PVA molidos 4-88, 18-88, 26-88, 40-88 y 28-99 se presionan en una máquina de fabricación de comprimidos Korsch EK 0-DMS sin más aditivos (tampoco lubricantes). Antes de la compresión, las calidades de PVA molidos se depositan por medio de un tamiz manual de 800 µm (diámetro 20 cm, empresa Retsch, Haan, Alemania) para eliminar la posible aglomeración de partículas de PVA.

Para comparación, se mezcla Parateck® M200 con 1% de Parateck® LUB MST. Nota: una compresión de Parateck® M200 sin ningún lubricante no es posible debido a las fuerzas de eyección muy altas resultantes.

15 Tabla 1: Datos de compresión de PVA molidos sin aditivos

Lectura:

A: fuerza de la prensa [KN]

B: dureza del comprimido después de 1 día [N]

C: peso del comprimido [Mg]

20 D: altura del comprimido [Mm]

E: abrasión [%]

F: fuerza de eyección (N)

Muestra	A		B	C	D	E	F
	Esperado	Encontrado					
PVA 4-88 *	5	5,0	17,0	470,3	5,9	59,94	237,0
	10	10,1	40,8	491,8	5,6	8,94	383,5
	20	20,7	137,2	503,2	5,1	0,35	378,3
	30	30,3	194,1	504,5	5,0	0,05	322,5
PVA 18-88 *	5	5,6	<10	409,7	5,9	100	246,4
	10	10,1	23,0	493,7	5,7	18,90	354,4
	20	19,9	89,1	499,9	5,2	1,03	382,7
	30	29,9	151,1	504,0	5,0	0,14	355,7
PVA 26-88 *	5	7,3	23,9	444,7	5,6	23,37	318,2

ES 2 700 153 T3

Muestra	A		B	C	D	E	F
	Esperado	Encontrado					
	10	10,7	51,1	488,8	5,4	4,98	345,7
	20	19,2	129,5	492,9	5,0	0,46	327,7
	30	30,7	191,8	490,9	4,8	0,06	275,7
PVA 40-88 *	5	7,6	20,5	443,1	5,7	39,93	296,7
	10	10,1	33,0	490,3	5,6	9,67	321,7
	20	18,8	150,8	506,6	5,0	0,65	317,7
	30	28,5	151,4	504,6	5,0	0,12	282,9
PVA 28-99 *	5	4,7	<10	450,6	5,9	100	169,0
	10	9,7	25,5	483,9	5,5	14,22	279,5
	20	19,5	102,0	471,3	4,8	0,83	292,3
	30	30,3	178,0	472,1	4,6	0,10	263,2
Parteck® M200	5	5,2	84,1	497,8	5,1	0,21	155,8
	10	10,7	196,5	500,6	4,6	0,17	306,0
	20	20,3	340,0	499,4	4,2	0,15	513,6
	30	30,0	396,7	498,3	4,0	0,16	647,6
* PVA molido							

En la Figura 1 se muestran gráficamente los perfiles de fuerza de presión de acuerdo con los datos de la Tabla 1.

En la Fig. 2 se muestran gráficamente los perfiles de fuerza de presión y abrasión de acuerdo con los datos de la Tabla 1.

5 Resultados:

a) no es posible la compresión directa de los tipos de PVA molidos ya que se obtienen comprimidos de dureza insuficiente que no permiten una manipulación segura (perfiles de fuerza de presión/dureza insuficientes)

b) la abrasión del comprimido, especialmente cuando se usan fuerzas de compresión bajas, es muy alta.

10 c) fuerzas de eyección relativamente bajas ("efecto autolubricante") de los PVA molidos; ventaja teórica: fuerzas de unión entre partículas más fuertes en el comprimido; en los PVA probados, sin embargo, este efecto no es suficiente para obtener comprimidos con suficiente dureza y baja abrasión.

2. Preparación de mezclas de vehículos de compresión directa con calidad de PVA molido 26-88

ES 2 700 153 T3

Descripción general: el PVA molido 26-88 se deposita a través de un tamiz de mano de 800 µm. Se pesan 300 g de este producto tamizado en un recipiente de mezclado Turbula de 2 l, se agregan 300 g del excipiente apropiado de A a I (véase Tabla 2) y se mezcla durante 5 minutos en un mezclador Turbulam T2A.

Tabla 2: Composición de los Ejemplos A-C y de los Comparativos D-I

Composición	50 % en peso PVA	50 % en peso vehículo
Ejemplo A	PVA 26-88 *	Vivapur® 102
Ejemplo B	PVA 26-88 *	Avicel® PH 102
Ejemplo C	PVA 26-88 *	Emcocel® 90 M
Comparativo D	PVA 26-88 *	Parteck® SI 150
Comparativo E	PVA 26-88 *	Parteck® M 200
Comparativo F	PVA 26-88 *	Parteck® Mg DC
Comparativo G	PVA 26-88 *	Fujicalin®
Comparativo H	PVA 26-88 *	lactosa
Comparativo I	PVA 26-88 *	Starch® 1500
* PVA molido		

5

Tabla 3: Densidad aparente, densidad compactada y ángulo de reposo de los Ejemplos A-C

	Densidad aparente	Densidad compactada	Ángulo de reposo
Ejemplo A	0,43 g/ml	0,58 g/ml	36,4°
Ejemplo B	0,44 g/ml	0,60 g/ml	35,3°
Ejemplo C	0,45 g/ml	0,59 g/ml	35,6°

3 Compresión de estas mezclas y caracterización de comprimidos

10 Descripción general: en cada caso, 498,75 g de las mezclas preparadas anteriormente de los Ejemplos A-C o los Comparativos D-I se mezclan con 1,25 g de estearato de magnesio en un recipiente de mezclado Turbula, de nuevo durante 5 minutos, mezclando en un Mezclador Turbula T2A y se comprimen en un excéntrico Korsch EK 0-DMS.

Tabla 4: Datos de compresión de las mezclas de PVA molido 26-88 con vehículos

Lectura:

A: fuerza de la prensa [KN]

15 B: dureza del comprimido después de 1 día [N]

C: peso de comprimido [Mg]

D: altura del comprimido [Mm]

ES 2 700 153 T3

E: abrasión [%]

F: fuerza de eyección (N)

Muestra	A		B	C	D	E	F
	esperado	encontrado					
Ejemplo A	5	5,1	76,8	498,4	5,4	0,26	91,3
	10	10,2	171,4	502,1	4,8	0,05	91,8
	20	19,5	295,7	503,4	4,5	0	66,7
	30	30,0	354,5	502,5	4,4	0	58,6
Ejemplo B	5	4,9	70,2	501,8	5,4	0,49	85,9
	10	9,6	153,1	506,1	4,9	0,16	87,3
	20	18,4	267,3	506,6	4,5	0,07	61,1
	30	28,6	325,1	506,8	4,4	0,04	52,1
Ejemplo C	5	4,9	71,0	494,2	5,5	0,39	90,9
	10	10,2	159,6	497,0	4,9	0,06	92,3
	20	20,0	273,6	496,8	4,5	0	64,8
	30	30,4	318,0	498,2	4,4	0	57,3
Comparativo D	5	5,0	31,0	498,2	5,4	3,86	66,6
	10	9,9	86,0	502,8	4,9	0,37	94,1
	20	20,5	170,0	503,6	4,5	0,08	78,6
	30	30,8	188,5	503,4	4,5	0,06	64,8
Comparativo E	5	5,0	17,1	493,0	5,6	17,05	84,2
	10	10,0	51,5	499,8	5,1	1,12	138,8
	20	20,3	137,6	501,3	4,7	0,21	162,9
	30	29,7	178,0	500,1	4,6	0,16	150,9
Comparativo F	5	6,1	22,1	482,7	5,6	7,30	107,7
	10	10,2	50,1	501,4	5,2	1,28	133,2

ES 2 700 153 T3

Muestra	A		B	C	D	E	F
	esperado	encontrado					
	20	20,9	137,4	505,0	4,7	0,13	149,0
	30	31,2	224,3	501,6	4,5	0,01	144,0
Comparativo G	5	5,0	22,7	492,7	4,9	9,55	121,0
	10	10,3	48,6	495,0	4,5	1,42	148,5
	20	20,6	115,2	494,5	4,1	0,27	126,2
	30	29,6	161,6	492,1	3,9	0,10	102,0
Comparación H	5	4,9	<10	374,7	5,1	n. b.	57,3
	10	10,2	16,7	488,2	5,0	100	98,4
	20	19,9	50,2	495,3	4,6	2,00	127,3
	30	29,0	77,4	497,3	4,5	0,50	135,1
Comparativo I	5	5,0	< 10	468,2	5,5	100	54,8
	10	9,8	28,9	492,3	5,1	10,49	69,1
	20	19,6	77,3	494,1	4,7	0,78	57,2
	30	30,0	98,7	494,3	4,6	0,30	50,6
Parteck® M200	5	5,2	84,1	497,8	5,1	0,21	155,8
	10	10,7	196,5	500,6	4,6	0,17	306,0
	20	20,3	340,0	499,4	4,2	0,15	513,6
	30	30,0	396,7	498,3	4,0	0,16	647,6

En la Fig. 3 se muestran los datos de los perfiles de dureza por fuerza de presión de acuerdo con las composiciones de la Tabla 4.

En la Fig. 4 se ilustran gráficamente los perfiles de presión-abrasión con los datos en la Tabla 4.

5 Resultados:

a) solo las comezclas basadas en PVA molido 26-88 con los tres tipos de MCC ensayados (Ejemplos AC) proporcionan comprimidos con suficiente dureza en las 4 fuerzas de prensa probadas y se acercan mucho en cuanto a compresibilidad al estándar interno Parteck® M 200; todas las demás mezclas conjuntas muestran una dureza de comprimido significativamente menor con las mismas fuerzas de prensa

10 b) Los comprimidos basados en los Ejemplos A-C, en particular a bajas fuerzas de compresión, muestran una friabilidad reducida en comparación con las otras matrices

ES 2 700 153 T3

4. Descripción de la producción de las mezclas conjuntas de PVA molido 26-88 y PVA molido 40-88 con Vivapur® 102

Ejemplo A: el PVA molido 26-88 se deposita a través de un tamiz manual de 800 µm. Se pesan 300 g del producto tamizado en un recipiente de mezclado Turbula de 2 l, se mezclan con 300 g de Vivapur® tipo 102 y se mezclan durante 5 minutos en un mezclador Turbulam T2A.

5 **Ejemplo D:** el PVA molido 40-88 se deposita a través de un tamiz manual de 800 µm. Se pesan 300 g del producto tamizado en un recipiente de mezclado Turbula de 2 l, se mezclan con 300 g de Vivapur® tipo 102 y se mezclan durante 5 minutos en un mezclador Turbulam T2A.

Tabla 5: Composición de los Ejemplos A y D

composición	50 % en peso PVA	50 % en peso vehículo
Ejemplo A	PVA 26-88 *	Vivapur® 102
Ejemplo D	PVA 40-88 *	Vivapur® 102
* PVA molido		

10 Tabla 6: Densidad aparente, densidad compactada y ángulo de reposo de los ejemplos A y D

	Densidad aparente	Densidad compactada	Ángulo de reposo
Ejemplo A	0,43 g/ml	0,58 g/ml	36,4°
Ejemplo D	0,43 g/ml	0,59 g/ml	36,3°

Tabla 7: Datos de tabla Ejemplo A y Ejemplo D

Lectura:

A: fuerza de la prensa [KN]

15 B: dureza del comprimido después de 1 día [N]

C: peso de comprimido [Mg]

D: altura del comprimido [Mm]

E: abrasión [%]

F: fuerza de eyección (N)

Muestra	A		B	C	D	E	F
	esperado	encontrado					
Ejemplo A	5	5,1	76,8	498,4	5,4	0,26	91,3
	10	10,2	171,4	502,1	4,8	0,05	91,8
	20	19,5	295,7	503,4	4,5	0	66,7
	30	30,0	354,5	502,5	4,4	0	58,6

ES 2 700 153 T3

Muestra	A		B	C	D	E	F
	esperado	encontrado					
Ejemplo D	5	5,0	64,2	500,4	5,4	0,49	76
	10	10,3	146,9	505,7	4,9	0,15	90
	20	20,1	247,4	506,0	4,5	0,08	62
	30	32,0	296,6	506,0	4,5	0,07	91

5. Descripción de la producción de las mezclas de las dos comezclas obtenidas en 4. con ácido ascórbico en polvo

Muestra 1: Se mezclan 450 g de comezcla del Ejemplo A con 150 g de ácido ascórbico y se mezclan durante 5 minutos en un mezclador Turbula T2A. A 498.75 g de esta mezcla tamizada sobre un tamiz de 250 µm se agregan 1,25 g de estearato de magnesio y se mezcla durante 5 minutos en mezclador Turbula T2A

Muestra 2: se mezclan 450 g de comezcla del Ejemplo D con 150 g de ácido ascórbico y se mezclan durante 5 minutos en mezclador Turbula T2A. A 498.75 g de esta mezcla tamizada sobre un tamiz de 250 µm se agregan 1,25 g de estearato de magnesio y se mezcla durante 5 minutos en mezclador Turbula T2A.

6. Compresión de muestras 1 y 2 y caracterización de comprimidos

10 Tabla 8: datos de tabla de los patrones 1 y 2

Lectura:

A: fuerza de la prensa [KN]

B: dureza del comprimido después de 1 día [N]

C: peso de comprimido [Mg]

15 D: altura del comprimido [Mm]

E: abrasión [%]

F: fuerza de eyección (N)

Muestra	A		B	C	D	E	F
	esperado	encontrado					
Muestra 1	5	5,3	34,8	501,6	5,1	3,19	73,4
	10	10,0	74,4	504,6	4,7	0,61	88,2
	20	20,0	140,0	504,5	4,3	0,21	88,0
	30	30,5	173,7	505,2	4,2	0,14	87,6
Muestra 2	5	5,1	25,5	498,0	5,1	7,15	73,6
	10	11,2	61,9	501,1	4,6	0,75	95,6
	20	20,8	125,8	503,5	4,4	0,12	96,0

ES 2 700 153 T3

Muestra	A		B	C	D	E	F
	esperado	encontrado					
	30	31,1	157,6	506,3	4,2	0,08	95,7

Resultados:

- 5 1. También en combinación con un ácido ascórbico en polvo que se considera fácilmente compresible directamente, se obtienen comprimidos de suficiente dureza y baja friabilidad usando las nuevas mezclas conjuntas de los Ejemplos A y D que se pueden manipular sin problemas; esto hace posible prescindir del uso de tipos de ácido ascórbico directamente compresible.
2. Las fuerzas de eyección de las mezclas con el Ejemplo A y el Ejemplo D son inusualmente bajas, incluso con solo una cantidad muy pequeña de estearato de magnesio añadido; esto requiere menos desgaste de herramientas de troquelado y máquinas de fabricación de comprimidos.
- 10 3. Debido a la cantidad relativamente pequeña de estearato de magnesio añadido, la liberación retardada deseada está determinada esencialmente solo por las cantidades y propiedades del PVA utilizado; la influencia perturbadora conocida del estearato de magnesio hidrófobo sobre el comportamiento de liberación del fármaco se minimiza.
7. Examen de la liberación retardada in vitro de ácido ascórbico de los comprimidos obtenidos de esta manera

15 Tabla 9: Resultados de la liberación de ácido ascórbico de los comprimidos de liberación prolongada de la muestra 1 y la muestra 2 (presionadas con fuerza de prensado de 20 kN)

(% en peso de la cantidad de ácido ascórbico liberado sobre la base de una cantidad total esperada de ácido ascórbico/comprimido, medición de 6 comprimidos por muestra)						
	Muestra 1 (comprimidos prensados con 20 kN de fuerza de prensado)			Muestra 2 (comprimidos prensados con 20 kN de fuerza de prensado)		
Tiempo (min)	Mínimo	Máximo	promedio	Mínimo	Máximo	promedio
0	0	0	0	0	0	0
15	14	20	17	15	18	16
30	21	28	24	22	25	24
45	26	34	30	27	32	30
60	31	40	35	32	37	35
120	46	57	51	46	53	50
180	60	72	65	58	66	63
240	71	84	77	67	77	73
300	81	91	86	72	82	78
360	89	98	93	78	89	85
420	94	101	97	86	93	90

ES 2 700 153 T3

(% en peso de la cantidad de ácido ascórbico liberado sobre la base de una cantidad total esperada de ácido ascórbico/comprimido, medición de 6 comprimidos por muestra)						
	Muestra 1 (comprimidos prensados con 20 kN de fuerza de prensado)			Muestra 2 (comprimidos prensados con 20 kN de fuerza de prensado)		
Tiempo (min)	Mínimo	Máximo	promedio	Mínimo	Máximo	promedio
480	97	103	100	90	96	94
540	98	104	101	96	102	99
600	98	104	101	98	103	101
660	98	104	101	99	103	101
720	98	104	101	100	103	102

En la Fig. 5 se muestra gráficamente la liberación de ácido ascórbico a partir de comprimidos de liberación prolongada de acuerdo con la muestra 1, caracterizada por los datos de la tabla 9.

5 En la Fig. 6 se muestra gráficamente la liberación de ácido ascórbico de los comprimidos de liberación prolongada de acuerdo con la muestra 2 sobre la base de los datos de la tabla 9.

Resultados: Es posible una liberación retardada in vitro del medicamento modelo ácido ascórbico durante varias horas

B) Conclusión

10 1. Las mezclas conjuntas de PVA molido con MCC conducen a matrices de comprimidos bien compresibles directamente. Y a fuerzas de presión relativamente bajas se pueden producir comprimidos con suficiente dureza y estabilidad mecánica.

2. Con estas matrices también es posible procesar por sí mismos ingredientes activos que se consideran pobremente compresibles en un proceso directo de formación de comprimidos, en comprimidos que tienen buenas propiedades galénicas, en particular con respecto a la dureza y la estabilidad mecánica.

15 3. Con la ayuda de estas matrices, los comprimidos de liberación directa se pueden usar para producir comprimidos de liberación retardada con un ingrediente activo de liberación retardada durante varias horas, de manera rápida y sin problemas.

REIVINDICACIONES

1. Composición directamente compresible que tiene una liberación prolongada del compuesto activo, que comprende una mezcla conjunta de celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA).
- 5 2. Composición directamente compresible de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una mezcla conjunta de celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA), donde esta última cumple los requisitos de las farmacopeas PhEur, USP o JPE.
3. Composición directamente compresible de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de los grados 18-88, 26-88 y 40-88 y todas las calidades intermedias de acuerdo con los requisitos de las farmacopeas PhEur, USP o JPE, incluido el grado 28-99 de acuerdo con los requisitos de JPE o PhEur.
- 10 4. Composición directamente compresible de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende poli(alcoholes vinílicos) (PVA) que se ajustan a PhEur y que se han obtenido por polimerización de acetato de vinilo y por posterior hidrólisis parcial o prácticamente completa del poli(acetato de vinilo).
5. Composición directamente compresible de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, que comprende poli(alcoholes vinílicos) (PVA) que se han obtenido mediante hidrólisis del 85%-89%.
- 15 6. Composición directamente compresible de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende poli(alcoholes vinílicos) (PVA) que tienen un peso molecular medio relativo en el intervalo entre 20000 y 150000 g/mol que tienen una viscosidad acorde con PhEur en el intervalo 3-70 mPa.s (medido en una solución al 4% a 20° C).
7. Composición directamente compresible de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende poli(alcoholes vinílicos) (PVA) que tienen un índice de éster no superior a 280 mg de KOH/g (grado de hidrólisis > 72,2% en moles).
- 20 8. Composición directamente compresible de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende poli(alcoholes vinílicos) (PVA) como resina soluble en agua, que se caracteriza de acuerdo con USP por la fórmula
- $$(C_2H_4O)_n$$
- en donde n denota un número entero en el rango de 500 a 5000.
- 25 9. Composición directamente compresible de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende PVA y MCC en una mezcla en una proporción en el rango de 2:1 a 1:2, preferiblemente en una proporción en el rango de 2:1 a 1:1.
10. Composición directamente compresible de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la mezcla conjunta de PVA con MCC tiene una densidad aparente en el rango de 0,40-0,48 g/ml con densidades compactadas en el rango de 0,55-0,63 g/ml.
- 30 11. Comprimido que comprende una composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10 que, incluso al usar una fuerza de presión de 19,5 kN, da como resultado comprimidos que tienen una dureza de comprimido de 295,7 N y requiere una fuerza de eyección de aproximadamente 66,7 N.
- 35 12. Comprimido que contiene compuesto activo que tiene una liberación prolongada de compuesto activo durante varias horas, que comprende una mezcla conjunta de alcoholes polivinílicos (PVA) y celulosas microcristalinas (MCC) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10.
13. Comprimido que contiene compuesto activo de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende una composición directamente compresible en forma de una mezcla conjunta de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10 en una cantidad de 1-99% en peso, preferiblemente en una cantidad de 5-95% en peso, muy en particular preferiblemente en una cantidad de 10-90% en peso, basado en el peso total del comprimido.
- 40 14. Comprimido que contiene compuesto activo de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, que tiene una dureza de comprimido particularmente alta, incluso al usar fuerzas de presión bajas, y requiere fuerzas de eyección bajas.
15. Comprimido que contiene compuesto activo según una de las reivindicaciones 12 a 14, que muestra una baja friabilidad de menos de 1% en peso, preferiblemente de menos de 0,5% en peso, en particular de menos de 0,1% en peso.
- 45 16. Comprimido que contiene compuesto activo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11 a 15 que tiene una liberación retardada del compuesto activo al menos durante 2 horas, preferiblemente durante al menos 6 horas, particularmente preferiblemente durante al menos 8 horas, especialmente preferiblemente durante al menos 10 horas, y muy particularmente preferiblemente durante al menos 12 horas.

17. Comprimido que contiene compuesto activo de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11 a 16 que tiene una liberación retardada del compuesto activo, que comprende compuestos activos en BCS clase I, solos o en combinación con otros compuestos activos.

- 5 18. Proceso para la preparación de composiciones directamente compresibles de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 11 que tienen una liberación prolongada de compuesto activo, que comprende una mezcla conjunta de celulosas microcristalinas (MCC) y poli(alcoholes vinílicos) (PVA), caracterizado porque el poli(alcohol vinílico) se muele para dar un polvo de grano fino y se tamiza a través de un tamiz de 800 μm , y se mezcla intensamente con celulosa microcristalina (MCC) que tiene un tamaño medio de partícula D_{v50} en el rango de 60 a 250 μm , y una densidad aparente en el rango de 0.22 a 0.38 g/cm^3 .

Fig. 1

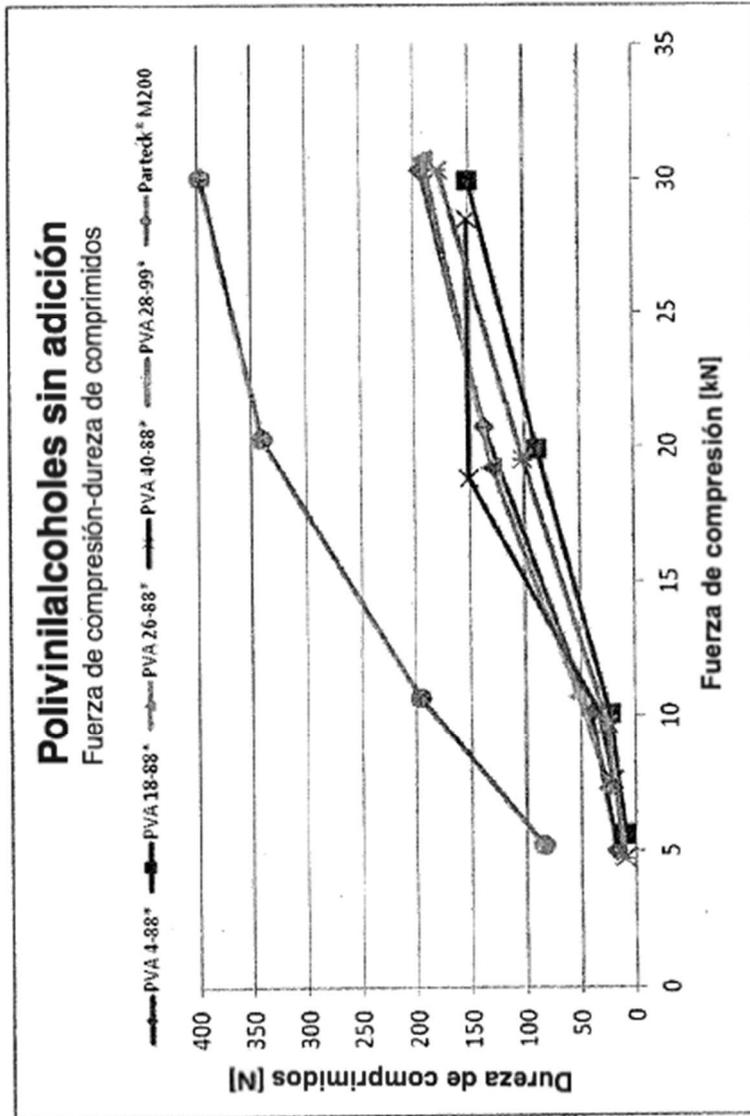
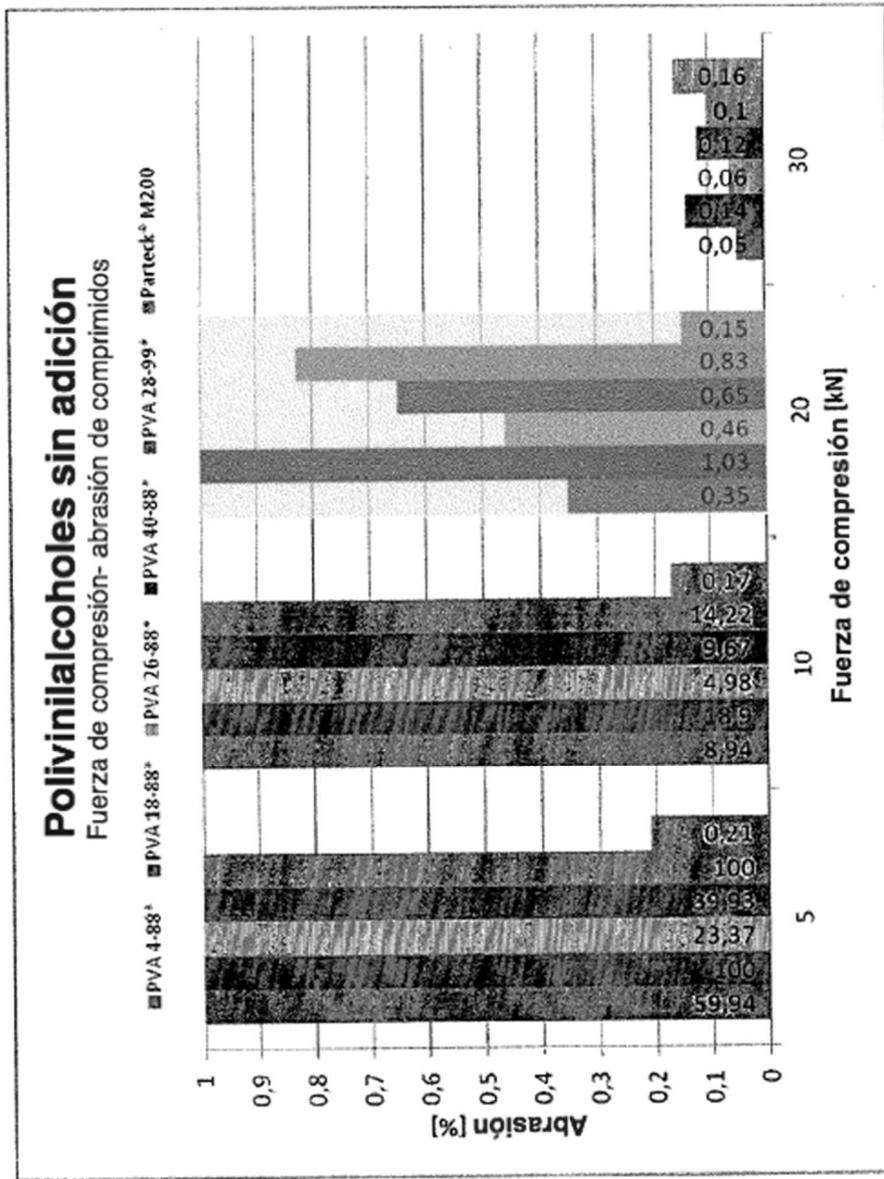


Fig. 2



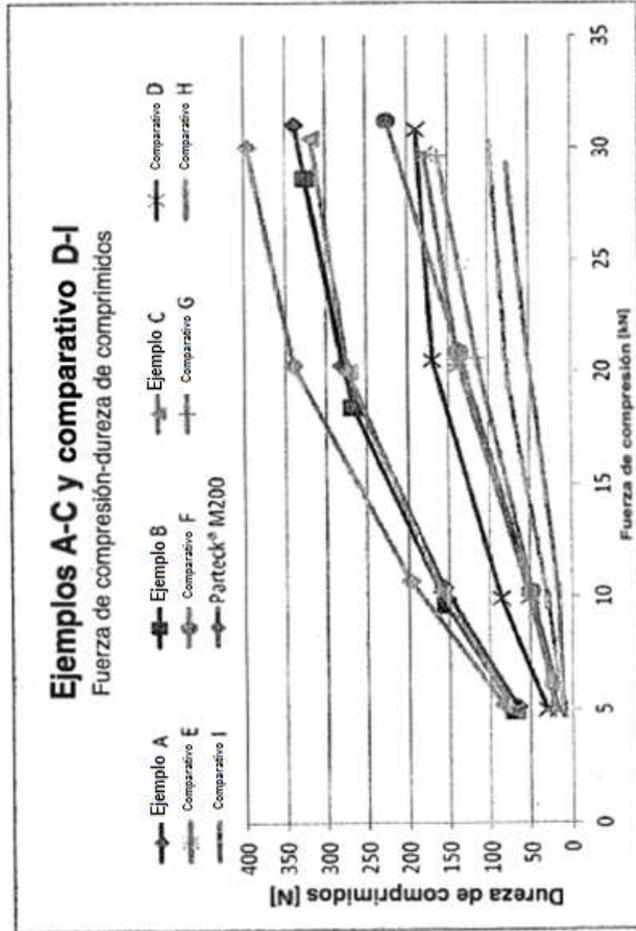


Fig. 3

Fig. 4

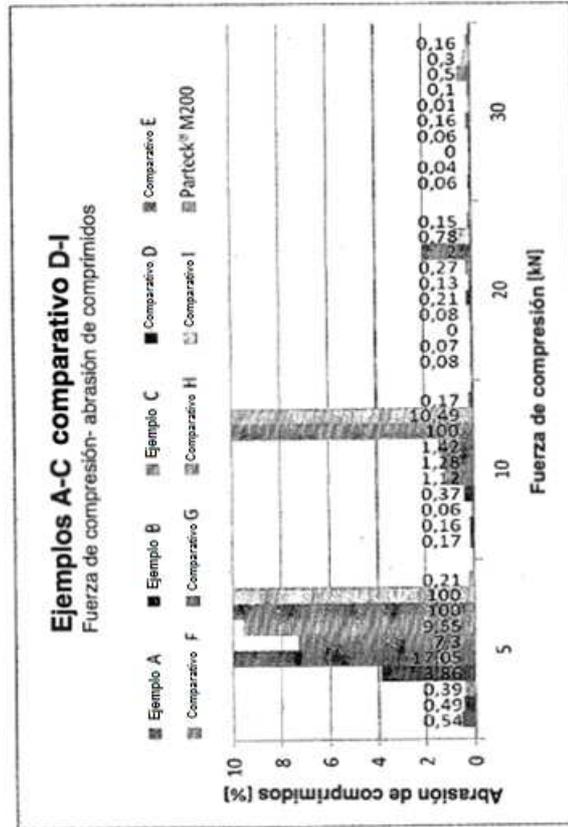


Fig. 5

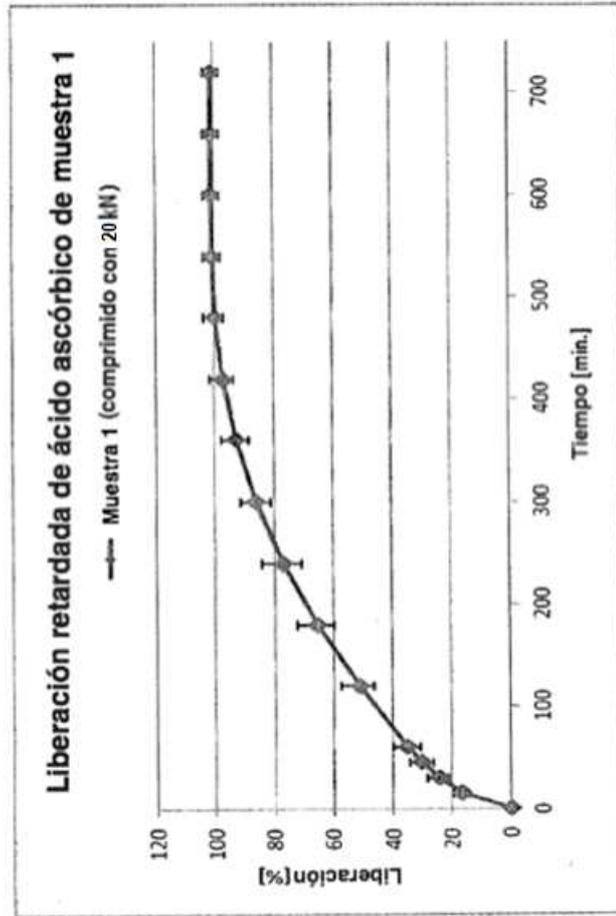


Fig. 6

