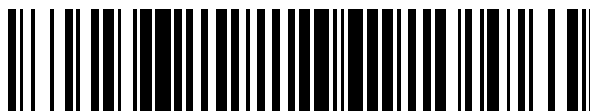


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 608**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2005 PCT/US2005/020203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2005 WO05123045**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2005 E 05759882 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 1753398**

54 Título: **Formulación de dosificación farmacéutica con matriz de liberación controlada**

30 Prioridad:

10.06.2004 US 578930 P

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

04.03.2019

73 Titular/es:

**GLATT AIR TECHNIQUES, INC. (100.0%)
20 Spear Road
Ramsey, NJ 07446-1288, US**

72 Inventor/es:

**RUBINO, ORAPIN, P. y
JONES, DAVID, M.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 702 608 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

Formulación de dosificación farmacéutica con matriz de liberación controlada

Antecedentes de la invención

- 5 En la técnica anterior se han descrito formas de dosificación de sólidos orales las cuales están basadas en pellas que son dispersadas en una matriz la cual está comprimida dentro de una tableta. El documento U.S. 5,637,320 describe una formulación donde las pellas de naproxeno son recubiertas con una membrana multicapa la cual controla la liberación del naproxeno. El presente Solicitante ha descubierto que no es necesario proporcionar pellas recubiertas en una matriz de tableta comprimida para obtener una liberación controlada de propiedades de un fármaco contenido en las pellas si la matriz es formulada para contener un polímero farmacéutico hinchable.
- 10 Típicamente, en la técnica anterior, las pellas han sido usadas en formulaciones para liberación sostenida o controlada donde las pellas son recubiertas con polímeros de liberación controlada o modificada para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida o controlada. Se ha descubierto que las pellas de fármaco sin recubrimiento, cuando se combinan con una matriz que comprende un polímero de liberación hinchable o de liberación controlada proporcionará liberación prolongada de los componentes farmacéuticos.
- 15 Una tableta comprimida, hecha con un polímero de liberación controlada en la matriz, el cual es preferiblemente un carbómero, en combinación con pellas sin recubrimiento que contienen un fármaco pueden proporcionar una liberación controlada que incluye formulaciones de liberación de orden cero adecuadas para dosificación de 8-24 horas, dependiendo del fármaco y la frecuencia deseada de dosificación.

Resumen de la invención

- 20 La invención proporciona un método novedoso de fabricación de una formulación en tableta comprimida de un compuesto farmacéuticamente activo que comprende pellas sin recubrimiento que contienen un compuesto farmacéutico el cual es dispersado en una matriz que comprende dichas pellas y un polímero hinchable el cual es comprimido dentro de la tableta, tal como se define en la reivindicación 1.
- 25 En consecuencia es un objetivo de la invención proporcionar una formulación de liberación controlada de orden cero de un compuesto farmacéuticamente activo.
- También es un objetivo de la invención proporcionar formulación de liberación controlada de orden cero de un compuesto farmacéuticamente activo el cual permitirá dosificación de 8–24 horas.

Estos y otros objetivos de la invención serán evidentes a partir de la especificación.

- 30 Como se usa en este documento el término “pellas” significa sustancialmente partículas de forma esférica que tienen una relación de aspecto (una relación del largo de la pella dividido por el ancho encontrado en un ángulo de 90° con respecto a la longitud) el cual es menor que aproximadamente 1.4, más preferiblemente menor que aproximadamente 1.3, incluso más preferiblemente menor que 1.2, especialmente de forma preferible menor que aproximadamente 1.1, y lo más preferiblemente menor que aproximadamente 1.05.

Breve descripción de los dibujos

- 35 La Fig. 1 es un perfil de disolución de tabletas de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 1.
- La Fig. 2 es un perfil de disolución de tabletas de hidrocloreuro de propranolol hechas con pellas hechas de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2.
- La Fig. 3 es un perfil de disolución de tabletas de hidrocloreuro de propranolol del Ejemplo comparativo 1 donde las pellas fueron hechas por esferonización por extrusión.
- 40 La Fig.4 es un perfil de disolución de tabletas de succinato de metoprolol de liberación prolongada del Ejemplo comparativo 2 donde las pellas fueron hechas por estratificación en suspensión.
- La Fig. 5 es un perfil de disolución de tabletas del ibuprofeno del Ejemplo 3 donde las pellas fueron hechas por el procedimiento del Ejemplo 1
- 45 La Fig.6 es un perfil de disolución de tabletas de maleato de clorfeniramina del Ejemplo 4 donde las pellas fueron hechas por el procedimiento del Ejemplo 1.
- La Fig.7 es un perfil de disolución de tabletas de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 7 donde las pellas fueron hechas por el procedimiento del Ejemplo 1 y fue usada la combinación de Carbopol 971P y 71G.

Descripción detallada de la invención

El término "pella sin recubrimiento" es usado para definir pellas que no tienen recubrimiento o un recubrimiento que no tiene efecto sobre la tasa de liberación de un compuesto farmacéutico que está contenido en la pella. Así en una realización preferida, las pellas no tendrán recubrimiento pero es posible utilizar pellas que tengan alta solubilidad en agua o alta permeabilidad de recubrimiento que se comporten como si fueran solubles en agua no afectando la tasa de liberación de fármaco desde una pella. Generalmente, las pellas de un compuesto farmacéutico liberarán no menos que 70 % en peso del compuesto farmacéutico cuando son probadas en 900ml de agua desionizada a 37°C, a 50-100 rpm en un aparato USP tipo 1 (cesta) en dos horas.

Las pellas sin recubrimiento de la invención son hechas utilizando un proceso como se define en la reivindicación 1. Se contempla que los procedimientos de U.S. 6,354,728 pueden ser usados para hacer pellas indicadas para usar en la invención.

Los procedimientos para la fabricación de pellas por esferonización por extrusión son bien conocidos en la técnica. Un compuesto farmacéuticamente activo y cualquier ingrediente inactivo (excipientes, aglomerantes, etc.) son premezclados, luego se humedecen con agua, en un mezclador de corte. Luego la masa húmeda es transferida dentro de una extrusora donde es forzada a través de una criba o placa molde, donde esta forma esencialmente un extrudido sólido, cilíndrico de forma y tamaño uniforme. El tamaño de la apertura en la criba o en el molde dicta el resultado de tamaño de la pella. El extrusor es alimentado sobre un disco giratorio, el cual puede ser liso o puede contener una cuadrícula (rejilla, estriado, etc.). El extrudido se rompe en pequeños cilindros, los cuales en un momento son redondeados en sólidos esféricamente conformados. A continuación, las pellas son secadas hasta el contenido de humedad residual deseado, típicamente en un secador de lecho fluidizado. Cualquier producto sobredimensionado o infradimensionado es retirado por tamizaje, y las pellas resultantes tienen una distribución de tamaño estrecha.

La técnica de estratificación de un fármaco activo sobre el núcleo sólido por estratificación es bien conocida en la técnica. En la estratificación en solución o suspensión, un componente farmacológicamente activo y algún ingrediente inactivo (excipiente, aglomerante, etc.) son suspendidos o disueltos en agua o un solvente orgánico. El líquido resultante es asperjado sobre el lado exterior de una partícula de núcleo, la cual puede ser un grano de azúcar único (azúcar esférica), pellas de celulosa microcristalina (tal como Cellets o Celphere) y similares, a la potencia deseada. La estratificación en solución o suspensión puede ser llevada a cabo utilizando una amplia variedad de procesos técnicos, pero un método preferido es por lecho fluidizado y más preferiblemente el método de aspersión Wurster. Cuando se ha obtenido la potencia deseada, las pellas son secadas hasta el contenido de humedad residual deseado. Cualquier producto de mayor o menor tamaño es retirado por tamizado, y las pellas resultantes están en una estrecha distribución de tamaño.

La estratificación de polvos involucra la aplicación de un polvo seco para algunos tipos de materiales de núcleo. El polvo puede consistir enteramente de un compuesto farmacéutico, o puede incluir excipientes tales como aglomerante, ayudante de flujo, relleno inerte, y similares. La estratificación de polvos puede ser llevada a cabo utilizando una amplia variedad de tratamientos técnicos, tales como lecho fluidizado giratorio. Un líquido farmacéuticamente aceptable, que puede ser agua, solvente orgánico, con o sin un aglomerante y/o excipientes, es aplicado a algún tipo de material de núcleo mientras que se aplica el polvo seco hasta obtener la potencia deseada. Cuando la potencia deseada ha sido obtenida, las pellas pueden ser selladas con recubrimiento para mejorar su resistencia, y son secadas entonces hasta el contenido de humedad deseado. Cualquier producto de mayor o menor tamaño es retirado por tamizado, y las pellas resultantes están en una estrecha distribución de tamaño.

Un aparato adecuado para la fabricación de pellas es divulgado en U.S. 6,354,728, el cual es incorporado por referencia. Este dispositivo comprende un rotor situado en una cámara tal que existe un hueco anular entre el rotor y la pared interior de dicha cámara. Alternativamente o adicionalmente, el rotor puede contener aberturas en su superficie permitiendo el paso de un gas a través de ellos.

La corriente de gas, a través de las aberturas del rotor, puede ser dirigida de tal forma que las fuerzas que actúan sobre las pellas que están siendo formadas son reducidas o incrementadas. Por ejemplo, un gas puede ser dirigido a través de las aberturas en el rotor desde abajo para reducir la interacción entre las pellas y la superficie del rotor así como entre las pellas. Esto reducirá la densificación de partículas de polvo adherido. La cantidad y la tasa de flujo del gas que es pasado a través del lecho de las pellas deberían no dar como resultado una fluidización significativa del lecho de pella.

El grado de densificación de un compuesto farmacéutico en forma de polvo solo estará influenciado por la composición de las pellas que están siendo formadas. Un aspecto de la composición de las pellas es su contenido de líquido. Un alto contenido de líquido generalmente conducirá a una alta plasticidad permitiendo una densificación más efectiva. Sin embargo, se tiene que anotar que, por el proceso de la invención, el grado de densificación puede ser variado para

una composición dado por la regulación de absorción de energía de las pellas que están siendo formadas cuando esas pellas son sometidas a un movimiento rodante, como se describe arriba.

5 El grado de densificación de un compuesto farmacéutico en forma de polvo y algún excipiente/aglomerante en las pellas hechas para uso en la invención puede ser determinado por la porosidad absoluta de la pella formada o estratificada. Una alta porosidad corresponde a un bajo grado de densificación y viceversa.

La porosidad puede ser visualizada por técnicas de microscopía, por ejemplo por microscopía electrónica de barrido. Alternativamente, la porosidad puede ser determinada por intrusión de mercurio.

10 El grado de densificación solo será reflejado en la densidad de las pellas preparadas. Un alto grado de densificación conduce a una alta densidad. La porosidad absoluta obtenida, es decir, el porcentaje del total de espacio vacío con respecto al volumen aparente, puede variar entre 0.5 y 30%. Preferiblemente, la porosidad absoluta tiene un valor de 1 a 20%, más preferiblemente de 1 a 10%, y específicamente de 2 a 10%.

15 Las pellas de un compuesto farmacéutico pueden ser hechas de tal manera que el grado de densificación sea tal que se obtenga un gradiente del grado de densificación en una dirección radial o en zonas concéntricas separadas que tienen niveles variables de densificación que pueden ser formados sobre cada pella, ya sea en el núcleo o en una o más capas. El grado de densificación puede ser controlado de modo que al menos una capa tiene una densidad que es más baja que la densidad aparente del polvo inicial.

20 Generalmente las pellas de un compuesto farmacéutico de acuerdo con la invención tendrán un diámetro de 0.01 a 2mm, tal como de 0.1 a 1.25mm. La capa o capas tendrán cada una un espesor de capa de 0.005 a 1.0mm, tal como de 0.05 a 0.75. Las pellas preparadas de acuerdo con la invención tienen una amplitud de distribución de tamaño de partícula tal que un máximo de 20% del peso de las pellas tienen un diámetro que se desvía del diámetro promedio del total por más de 20%. Preferiblemente, un máximo de 10% del peso de las pellas tienen un diámetro que se desvía del diámetro promedio del total de las pellas por más del 20% del peso. Preferiblemente de forma adicional, un máximo de 20% del peso de las pellas tienen un diámetro que se desvía del diámetro promedio del total de las pellas por más de 10% del peso. Un producto de pella especialmente preferido tiene una distribución de tamaño tal que un máximo de 10% del peso de las pellas tienen un diámetro que se desvía del diámetro promedio del total de pellas por más de 10% del peso. Todos los porcentajes del peso se basan en el peso total de las pellas.

De acuerdo con la invención, un método de preparación de pellas de compuestos farmacéuticos comprende:

30 (a) formar una mezcla en polvo que comprende (a) aglomerante tal como una celulosa microcristalina y un compuesto farmacéutico;

35 (b) alimentar dicha mezcla en polvo la cual es opcionalmente prehumedecida desde 0-60% en peso con un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable, con base en el peso total de la mezcla en polvo y el diluyente farmacéuticamente aceptable, a un aparato de operación el cual comprende una cámara de rotor que tiene una pared cilíndrica que se extiende axialmente, medios para el paso de aire a través de dicha cámara desde el fondo, asperjando el medio de alimentación con un líquido dentro de dicha cámara, un rotor el cual gira sobre un eje de rotor vertical, estando dicho rotor montado en dicha cámara del rotor, teniendo dicho rotor una superficie horizontal central y, en al menos el tercio de externo radial de dicho rotor, la forma de un caparazón cónico con una inclinación hacia afuera y hacia arriba de entre 10° y 80°, teniendo dicho caparazón cónico un borde superior de forma circular el cual se encuentra en un plano perpendicular al eje del rotor, puertos de alimentación para introducir el polvo, una pluralidad de paletas de guía que tienen un extremo exterior fijado estáticamente a la dicha pared cilíndrica de la dicha cámara del rotor encima en un plano formado por un borde superior del dicho caparazón cónico del dicho rotor y un extremo interior el cual se extiende dentro de la dicha cámara del rotor y es fijado tangencialmente a la dicha pared cilíndrica de la dicha cámara del rotor que tiene, en la sección transversal del eje del rotor, esencialmente la forma de un arco de un círculo o una espiral, tal que el producto en polvo el cual se hace circular mediante energía cinética por el dicho rotor bajo la influencia de energía cinética, se mueve desde dicho rotor a una superficie interior de la dicha guía de paletas antes de que caiga hacia atrás sobre el dicho rotor;

40 (c) hacer girar dicho rotor, mientras se alimenta y se asperja un líquido farmacéuticamente aceptable dentro de la dicha cámara de rotor por una cantidad de tiempo suficiente para formar pellas sólidas que tienen un diámetro deseado; y

(d) alimentar una cantidad suficiente de un polvo inerte sustancialmente seco, de flujo libre, el cual forma una superficie no pegajosa cuando es colocado en contacto con agua para proporcionar sobre dichas pellas una zona exterior que comprende una capa formada del dicho polvo inerte sustancialmente seco, de flujo libre.

55 Las pellas de un compuesto farmacéutico cuando son hechas en el aparato de U.S. 6,354,728, el cual describe el uso de un dispositivo giratorio que propulsa las partículas de polvo sobre una superficie dispuesta tangencialmente la cual

causa que las partículas de polvo rueden sobre la dicha superficie dispuesta tangencialmente. Este proceso resulta en pellas que tienen una densidad controlada, por ejemplo pellas altamente densas.

5 Las pellas pueden ser: adaptadas para contener altos niveles de un compuesto farmacéutico, es decir 1-95% en peso, y preferiblemente de 5-90% en peso con base en el peso total de la pella siendo el resto excipiente y/o aglomerante farmacéutico adecuado. Las pellas pueden ser manufacturadas con una estrecha distribución de tamaño sin la necesidad de llevar a cabo algún paso de separación sustancial.

10 Las pellas de uso en la invención pueden ser preparadas usando un aparato el cual propulsa partículas contra una pared interior dispuesta tangencialmente de tal manera que un se imparte movimiento rodante para el movimiento de las pellas. Un líquido es alimentado dentro de un aparato tal como el aparato divulgado en U.S. 6,499,869 el cual es adaptado para permitir la introducción de un compuesto farmacéutico pulverizado durante la operación del aparato. En la realización de la invención, el proceso de invención involucra la introducción de un compuesto farmacéutico que contiene polvo como un paso final en el proceso con el fin de controlar y/o terminar el crecimiento de las pellas así como ayudar en el secado, redondeado y suavizado de las pellas. El aparato preferido es descrito en U.S. 6,449,869 y U.S. 6,354,728, las cuales se incorporan ambas como referencia.

15 Cuando la estratificación del núcleo de pellas es usada, tal como esferas de azúcar, de 20% a 99% en peso, tal como 30-80% en peso de compuesto farmacéutico, puede ser estratificado sobre la esfera de azúcar con base en el peso total de la esfera de azúcar y el compuesto farmacéutico. Si se desea un excipiente farmacéutico y/o aglomerante puede ser usado en el proceso de estratificación en una cantidad la cual será de 1-20% en peso, preferiblemente 1-10% en peso del total del peso del compuesto farmacéutico y el excipiente.

20 Los compuestos farmacéuticos activos que pueden ser suministrados incluyen compuestos inorgánicos y orgánicos sin limitación, se incluye fármacos que actúan sobre nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, sistema nervioso, músculos esqueléticos, sistema cardiovascular, músculos suaves, sistema circulatorio sanguíneo, sitios sinápticos, sitios de unión a neuroefectores, sistema endocrino, sistema hormonal, sistema inmunológico, sistema reproductivo, sistema esquelético, sistemas autacoides, sistemas alimenticio y excretorio, sistemas inhibitorio de autacoides e histaminas. El fármaco que puede ser suministrado para actuar sobre esos
25 receptores incluye anticonvulsivos, analgésicos, antiinflamatorios, antagonistas del calcio, anestésicos, antimicrobianos, antipalúdicos, antiparasitarios, antihipertensivos, antihistamínicos, antipiréticos, agonistas alfa-andrenérgicos, bloqueadores alfa, biocidas, bactericidas, dilatadores bronquiales, bloqueadores beta-andrenérgicos, anticonceptivos, medicamentos cardiovasculares, inhibidores de los canales de calcio, depresores, diagnósticos,
30 diuréticos, electrolitos hipnóticos, hormonales, hiperglucémicos, contractantes musculares, relajantes musculares, oftalmológicos, energizantes psíquicos, parasimpaticomiméticos, sedantes, simpaticomiméticos, tranquilizantes, urinarios, medicamentos para el tracto, medicamentos vaginales, vitaminas, antiinflamatorios no esteroideos, enzimas convertidoras de angiotensina, fármacos polipéptidos, y similares.

35 Fármacos de ejemplo que son muy solubles en agua y pueden ser suministrados por las pellas de esta invención incluyen proclorperanzina, sulfato ferroso, ácido aminocaproico, cloruro de potasio, clorhidrato de mecamilamina, clorhidrato de procainamida, sulfato de anfetamina, clorhidrato de anfetamina, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina clorhidrato de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de escopolamina, isopropamida, cloruro de tridhesetilo, clorhidrato de fenformina, clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de cimetidina, colinato de teofilina, clorhidrato de cefalexina, cloruro de oxibutinina y similares.

45 Fármacos de ejemplo que son pobremente solubles en agua y que pueden se suministrados por las partículas de esta invención incluyen difenidol, clorhidrato de meclizina, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, maleato de proclorperanzina, fenoxibenzamina, maleato de tietilperzina, anisindona, difenadiona, tetranitrato de eritritina, digoxina, isoflurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, clorpropamida, tolazomida, acetato de clormadinona, fenglicodol, alopurinol, aspirina aluminio, metotrexato, acetil sulfisoxazol, eritromicina, pregestinas, pregestacionales, corticosteroides, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, triamicinolona, metiltestosterona, 17 beta-estradiol, etinilestradiol, etnilestradiol 3-metil éter, prednisolona, acetato de 17-betahidroxiprogesterona, no 19-progesterona, norgesterel, noretindrona, noretisterona, noretiederona, progesterona, norgesterona, noretinodrel y similares.

50 Ejemplos de otros fármacos que pueden ser formulados de acuerdo con la presente invención incluyen aspirina, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, cloropromazina, metildopa, dihidroxifenilamina, éster de pivaloiloxietilo del clorhidrato de alfa-metildopa, teofilina, gluconato de calcio, ketoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactanto ferroso, vincamina, dazepam, fenoxibenzamina, ditiazem, milrinona, captopril, madol, corhidrato de propranolol, quanbenz, hidroclorotiazida, ranitidina, flurbiprofeno, fenbufeno, fluprofeno, 55 tolmetin, alolofenac, mefanamic, flufenamic, duninal, nimodipino, fenodipino, lidofalzina, tiapamilo, gallopamilo,

amlodipino, mifiazina, lisinolpril, enalapril, captopril, ramipril, endilapriado, famotidina, nizatidina, sucralfato, eritidina, tertatolol, minosidil, clordiazepóxido, clorhidrato de clordiazepóxido, diazepam, clorhidrato de amitriptilina, hidrocloreuro de imipramina, pamoato de imipramina, enitabas, bupropión y similares.

5 Otros ejemplos de compuestos farmacéuticos incluyen vitaminas solubles en agua tales como las vitaminas B, vitamina C y las vitaminas solubles en aceite tales como Vitamina A, D, E, y K. Neutraceuticos tal como condroitina, glucosamina, hierba de San Juan, palma enana americana, y similares pueden además ser formados dentro de pellas de acuerdo con la presente invención.

10 El líquido farmacéuticamente aceptable el cual es usado en la formación de las pellas puede comprender uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste un compuesto farmacéutico, aglomerantes, diluyentes, desintegradores, lubricantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, surfactantes, agentes antiadherentes, agentes osmóticos, polímeros que forman matriz, polímeros que forman película, agentes que controlan la liberación, estabilizantes y mezclas de estos, en forma de disolución, suspensión o dispersión. Generalmente, solo los componentes seleccionados serán empleados para obtener el resultado deseado para una formulación dada. La formulación particular determinará si, cuando y como los componentes listados son adicionados.

15 Los aglomerantes adecuados incluyen materiales que imparten propiedades cohesivas a un compuesto farmacéutico cuando se mezcla seco o en la presencia de un solvente o un líquido diluyente indicado. Estos materiales comúnmente incluyen almidones tales como almidón pregelatinizado, gelatina y azúcares como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa. Las gomas naturales o sintéticas incluyen goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucilago de cascaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona por ejemplo U.S.P. K30 Veegum y arabinogalactanos de alerce. Los aglomerantes son usados en una cantidad efectiva, por ejemplo de 1 a 10% en peso, con base en el peso total de líquido y aglomerante para causar un grado suficiente de aglomeración del compuesto farmacéutico con el fin de permitir rápidamente la formación de partículas adecuadas.

20

25 Ejemplos de excipientes farmacéuticos o diluyentes para usar en la fabricación de pellas de un compuesto farmacéutico incluyen materiales solubles en agua e insolubles en agua. Ejemplos de materiales útiles incluyen celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, talco, un estearato de metal alcalino, dióxido de silicio y carbonato de calcio.

30 Como se anota arriba las pellas, adecuadas para el uso en esta invención, pueden ser hechas mediante el uso de un aparato que es descrito en U.S. 6,354,728. Este aparato comprende una cámara de rotor que tiene una pared cilíndrica que se extiende axialmente, medios para el paso de aire a través de dicha cámara desde el fondo, asperjando el medio de alimentación con un líquido dentro de dicha cámara, un rotor el cual gira sobre un eje de rotor vertical, estando dicho rotor montado en dicha cámara del rotor, teniendo dicho rotor una superficie horizontal central y, en al menos el tercio externo radial de dicho rotor, la forma de un caparazón cónico con una inclinación hacia afuera y hacia arriba de entre 10° y 80°, teniendo dicho caparazón cónico un borde superior de forma circular el cual se encuentra en un plano perpendicular al eje del rotor, puertos de alimentación para introducir el polvo, una pluralidad de paletas de guía que tienen un extremo exterior fijado estáticamente a la dicha pared cilíndrica de la dicha cámara del rotor encima en un plano formado por un borde superior del dicho caparazón cónico del dicho rotor y un extremo interior el cual se extiende dentro de la dicha cámara del rotor y es fijado tangencialmente a la dicha pared cilíndrica de la dicha cámara del rotor que tiene, en la sección transversal del eje del rotor, esencialmente la forma de un arco de un círculo o una espiral, tal que el producto en polvo el cual se hace circular mediante energía cinética por el dicho rotor bajo la influencia de energía cinética, se mueve desde dicho rotor a una superficie interior de la dicha guía de paletas antes de que caiga hacia atrás sobre el dicho rotor.

35

40

45 Cuando se obtiene sustancialmente el tamaño de pella deseado, es preferible alimentar polvo seco al aparato y el aparato se deja operar por un periodo de 3 a 15 minutos, y preferiblemente 5 a 10 minutos para completar la formación de las pellas.

También se contempla algún secado adicional a una temperatura de 30 a 100°C aproximadamente, y preferiblemente de 40 a 90°C hasta que el contenido de humedad sea de 1 a 10% en peso, con base en el peso total de las pellas.

50 El material que forma la matriz puede ser cualquier material formador de matriz hinchable que proporcione tasas de disolución in vitro de un agente activo biológicamente con el estrecho rango requerido para proporcionar el nivel en plasma deseado del compuesto farmacéutico sobre un intervalo deseado el cual es típicamente de 8 a 24 horas. La mayoría de materiales que forman la matriz también proporcionará la liberación del compuesto farmacéutico en una manera independiente del pH. Preferiblemente la matriz se basa en un polímero hinchable en agua, farmacéuticamente aceptable el cual forma una mezcla de liberación controlada. Materiales adecuados hinchables con agua para la inclusión en una matriz de liberación controlada son polímeros hidrófilos, tales como carbómeros que tienen una viscosidad de 3,000 a 60,000 mPa·s tal como una solución acuosa de 0.5% a 1% peso a volumen, éteres

55

ES 2 702 608 T3

de celulosa tales como hidroxipropil celulosa que tienen una viscosidad de aproximadamente 1000-7000 mPa•s en solución acuosa de 1% peso a peso (25°C), hidroxipropil metil celulosa que tiene una viscosidad de 1000 o mayor, preferiblemente 2,500 o mayor a un máximo de 25,000mPa•s tal como una solución acuosa de 2% peso a volumen; polivinilpirrolidona que tiene una viscosidad aproximadamente de 300-700 mPa s tal como una solución acuosa de 10% peso a volumen a 20°C. Las especificaciones para estos materiales se encuentran en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Ed, Rowe et al. Pharmaceutical Press (2003) el cual es incorporado como referencia. De estos polímeros, los polímeros carbómeros son preferidos. En particular los polímeros carbómeros están disponibles comercialmente como carbopol en polvo (Carbopol97 1P) o en forma granular (Carbopol 71G). Un aglomerante de carbopol en forma de polvo (por ejemplo aproximadamente 0.2µm de diámetro promedio) y carbómero en forma granular (por ejemplo aproximadamente 180-425 µm de diámetro promedio) proporciona una formulación deseada cuando se aglomera en una proporción de 10-90% en peso a 90-10% en peso (granular/polvo) o más preferiblemente en una proporción de 30-70% en peso a 70-30% en peso (granular/polvo) con base en el peso total de los carbómeros.

Los lubricantes para tabletas incluyen también materiales conocidos como estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, palmitoetearato de glicerilo, behenato de glicerilo, poloexámero, polietilenglicol, que tienen un peso promedio de peso molecular de 1000–6000 y similares.

Las pellas no recubiertas de un compuesto farmacéutico son formuladas en tabletas con el polímero que forma la matriz usando técnicas convencionales de formación de tabletas para proporcionar dosis terapéuticas las cuales son conocidas para esos quienes son expertos en la técnica.

Las tabletas de la invención pueden comprender:

	general	preferido
Pellas de compuesto farm.	10-70% en peso	20-50% en peso
Polímero hinchable	5-50% en peso	5-40% en peso
Excipiente farmacéutico	25-85% en peso	30-70% en peso
Lubricante de tabletas	1-10% en peso	2-5% en peso
Película de recubrimiento	1-10% en peso	2-5% en peso

(con base en el peso total de la tableta)

Descripción de las realizaciones preferidas

30 Ejemplo 1

Un carbómero de forma granular (Carbopol 71G) es usado para preparar pellas de cloruro de oxibutinina como sigue:

Procedimiento: Aglomerante

HCl de Oxibutinina	15.0%
Celulosa microcristalina	56.7%
Fosfato de dicalcio	28.3%

Se cargan los ingredientes de arriba (peso total del aglomerante 16 Kg) en un granulador vertical de alto corte por 2 minutos.

Pesar 3.2 Kg del aglomerante para la porción de alimentación en polvo

Asperjar 4.5 Kg de agua a 500 g/min de rata de aspersión, presión de aire de atomización 2.0 bar. Descargar el aglomerante del granulador de alto corte, cargar el aglomerante dentro de un aparato tal como se describe en U.S. 6,354,728.

Iniciar el aparato y asperjar agua a 250 g/min. Condiciones de proceso siguientes:

Temperatura de aire de entrada 17°C

ES 2 702 608 T3

Velocidad inicial de rotor 500 rpm, reducida a 250 rpm después se aplican 6 Kg de agua. Después se aplican 7.1 Kg de agua, comenzar la alimentación del polvo a 235 g/min.

Parar el proceso después de aplicar 8.6 Kg de agua.

Descargar las pellas húmedas. Secar en un secador de lecho fluidizado. Humedad final 1.71%

5 Las pellas fueron tamizadas para obtener una fracción de malla 25/35 estándar US o 500-710 micrones.

	Formulación de tableta	Cantidad
	Pellas de Oxibutinina (15%)	455.0 g
	Celulosa microcristalina	385.0 g
	Carbopol 71G	120.0 g
10	Acido esteárico	40.0 g
<hr/>		
	Total	1000.0 g

15 Los ingredientes de la tableta son mezclados en un mezclador V de 8 cuartos de galón y comprimidos en una prensa de 6 estaciones (Krosch, modelo PH106) para hacer tabletas de 9/32 pulgadas redondas cóncavas estándar.

El perfil de disolución de estas tabletas, (pellas de cloruro de oxibutinina recubiertas hechas con una matriz de carbómero granular) se determinó en un aparato USP Tipo 2, usando el regulador de fosfato de pH 6-8 a 37°C y 50 rpm.

Tiempo (hora)	% de liberación
0.0	0.0
0.5	0.5
1.0	1.8
2.0	5.2
4.0	16.6
6.0	28.7
8.0	40.6
10.0	52.1
12.0	63.2
14.0	73.8
16.0	83.5
18.0	87.1
20.0	88.4
22.0	88.7
24.0	88.4

20 Ejemplo 2

Tabletas de propranolol de liberación prolongada

ES 2 702 608 T3

Composición de pellas de propranolol

Cloruro de propranolol	60%
Celulosa microcristalina	40%

- 5 Las pellas de propranolol fueron preparadas usando el procedimiento del Ejemplo 1. El tamaño de la pella usado para el subsecuente comprimido es malla 30/80 (180/600 micron).

Formulación de la tableta:	Cantidad
Pellas de HCl de propranolol	225.0 g
Celulosa microcristalina	215.0 g
10 Carbopol 971P	40.0 g
Ácido esteárico	20.0 g
<hr/>	
Total	500.0 g

- 15 Las tabletas fueron hechas usando una prensa de tabletas giratoria Krosh PH106, con herramental para tabletas cóncavas redondas estándar de 11/32 pulgadas de diámetro. El peso objetivo de la tableta es 296.2 mg. El contenido de hidrocloreuro de propranolol es 80 mg por tableta.

Perfil de disolución de las tabletas de propranolol de liberación prolongada (pellas de propranolol recubiertas hechas con una matriz de corbómero en polvo como en el Ejemplo 1) obtenidas como se describe en el Ejemplo 1.

Tiempo (hora)	% de liberación
0.0	0.00
0.5	6.20
1.0	12.80
2.0	21.20
3.0	27.10
4.0	31.80
5.0	36.30
6.0	40.60
8.0	48.70
10.0	56.60
12.0	64.30
14.0	71.50
16.0	79.50
18.0	88.20
18.5	91.10

- 20 El perfil de liberación de orden cero fue obtenido para el HCl de propranolol, el cual tiene diferentes características químicas y de solubilidad diferentes de las del cloruro de oxibutinina fue similar para el perfil de liberación de orden cero con cloruro de oxibutinina. Las pellas de HCl de propranolol sin recubrimiento que contienen 60% de HCl de propranolol en comparación con el 15% de pellas de cloruro de oxibutinina en el Ejemplo 1. Las dimensiones para la

tableta de HCl de propranolol de liberación prolongada fueron además diferentes de las tabletas de liberación prolongada de cloruro de oxibutinina.

Ejemplo Comparativo 1

Tabletas de propranolol de liberación prolongada

5 Composición de pellas de Propranolol

Cloruro de propranolol	60%
Celulosa microcristalina	40%

10 Las pellas de propranolol fueron preparadas usando extrusión/esferonización, extrusora de tornillo simple modelo E 35 T, WLS Gabler. La mezcla de HCl de propranolol y celulosa microcristalina 1000 g fue humedecida con agua y extruida usando cartucho de tamaño 0.8 /1.0 mm a velocidad ajustada en 5. Después de la esferonización y el paso de secado en el rotor, las pellas fueron tamizadas hasta una fracción de 250–560 µm.

Formulación de la tableta:	Cantidad
Pellas de HCl de propranolol	15.0 g
Celulosa microcristalina	14.3 g
15 Carbopol 971P	2.7 g
Ácido esteárico	1.3 g
<hr/>	
Total	33.3.0 g

20 Se hacen las tabletas usando la prensa de tabletas giratoria Krosch PH106, con herramental para tabletas cóncavas redondas estándar de 11/32 pulgadas de diámetro. El peso de la tableta objetivo es 296.2 mg. El contenido de propranolol es 80 mg por tableta.

Perfil de disolución tabletas de HCl de propranolol de liberación prolongada (pellas de HCl de propranolol sin recubrimiento hechas con una matriz de polvo de carbómero).

Tiempo (hora)	% de liberación
0.5	5.2
1.0	10.9
2.0	18.6
4.0	27.7
6.0	34.3
8.0	41.2
10.0	47.8
12.0	56.0
14.0	64.8
16.0	74.8
18.0	83.6
20.0	88.7
22.0	89.8

24.0 92.3

5 Se obtuvo también un perfil de liberación de orden cero similar para propranolol, donde las pellas de propranolol fueron producidas usando procesos de extrusión/esferonización. Las pellas sin recubrimiento de propranolol en este ejemplo (Ejemplo Comparativo 1) fueron producidas usando procesos diferentes de la pelletización directa, usada para producir pellas de propranolol en el Ejemplo 2.

Ejemplo Comparativo 2

Tabletas de succinato de metoprolol de liberación prolongada

10 Las pellas de succinato de metoprolol fueron producidas usando esferas de azúcar como pellas iniciadoras de núcleo. Estas fueron estratificadas con un 30% peso a peso de solución de succinato de metoprolol en agua con una pequeña cantidad de dióxido de silicio (3.75% del peso del succinato de metoprolol) adicionada como un agente antiadherente. El tamaño de pella que fue usado para el subsecuente comprimido es malla 25/40 (425 – 710 micrones).

Composición de pellas de Metoprolol

	Esferas de azúcar malla 50/70	1.6 Kg
	Succinato de metoprolol	6.4 Kg
15	Dióxido de silicio	0.24 Kg

Las pellas de succinato de metoprolol sin recubrimiento fueron liberadas inmediatamente, con no menos de 75% de liberación en 30 minutos cuando se probaron en agua en un aparato USP tipo 1 a 37°C a 50 rpm.

Formulación de tableta:	Cantidad
Pellas de succinato de metoprolol	77.7 g
20 Celulosa microcristalina	144.8 g
Carbopol 971P	20.0 g
Ácido esteárico	7.5 g
<hr/>	
Total	250.0 g

25 Se hacen las tabletas usando la prensa de tabletas giratoria Krosch PH106, con herramental para tabletas cóncavas redondas estándar de 7/16 pulgadas de diámetro. El peso de la tableta objetivo es 730.1 mg. El contenido de succinato de metoprolol es 176 mg por tableta.

El perfil de disolución tabletas de succinato de metoprolol de liberación prolongada (pellas de succinato de metoprolol sin recubrimiento hechas con una matriz de polvo de carbómero) fueron obtenidas como se describe en el Ejemplo 1.

Tiempo (hora)	Liberación
0	0.00
1	10.20
2	18.60
4	31.50
6	42.50
8	53.20
10	66.40
12	79.30

14	88.60
16	95.20
18	99.40
20	101.10

5 Se obtuvo también un perfil de liberación de orden cero similar para succinato de metoprolol, el cual tiene características químicas y de solubilidad diferentes a las del cloruro de oxibutinina. Las pellas de succinato de metoprolol que contienen 77.7% de succinato de metoprolol en comparación con el 15% de pellas de oxibutinina en el Ejemplo 1. Además, las pellas de succinato de metoprolol fueron producidas usando procesos de estratificación de fármaco sobre esferas de azúcar los cuales fueron procesos diferentes del de la pelletización directa, usado para producir pellas de cloruro de oxibutinina. Las dimensiones de la tableta de succinato de metoprolol de liberación prolongada fueron además diferentes de las de las tabletas de cloruro de oxibutina de liberación prolongada.

Ejemplo 3

Tabletas de Ibuprofeno de liberación prolongada

10 Composición de pella de ibuprofeno:

Ibuprofeno	90%
Celulosa microcristalina	10%

Las pellas fueron hechas por la misma técnica que se describe en el Ejemplo 1

Distribución de tamaño de partícula de pellas de ibuprofeno

Tamiz #	% retenido
20	3.7
40	19.6
60	38.4
80	10.8
100	9.8
200	10
Pan	7.6

Nota: La distribución de tamaño de partícula de pellas de ibuprofeno no es tan estrecho como las pellas en otros ejemplos.

15

Formulación de tableta:	Cantidad
Pellas de Ibuprofeno	226.0g
Celulosa microcristalina	214.0 g
Carbopol 971P	40.0 g
20 Ácido esteárico	20.0

Total	500.0 g
-------	---------

25 Se hacen las tabletas usando la prensa de tabletas giratoria Krosch PH106, con herramental para tabletas cóncavas redondas estándar de 11/32 pulgadas de diámetro. El peso de la tableta objetivo es 296.2 mg. El contenido de ibuprofeno es 120 mg por tableta.

ES 2 702 608 T3

Perfil de disolución tabletas de ibuprofeno de liberación prolongada (pellas de ibuprofeno sin recubrimiento en matriz de Carbopol) en regulador de fosfato a pH 7.2 en un aparato USP Tipo 2 a 37°C.

Tiempo (horas)	% de liberación
0.5	0.9
1.0	1.9
2.0	5.2
4.0	17.6
6.0	37.6
8.0	60.4
10.0	78.5
12.0	93.7
14.0	102.3
16.0	110.3
18.0	115.5
20.0	118.0
22.0	119.8
24.0	120.9

- 5 También se obtuvo un perfil de liberación de orden cero, similar al perfil de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 1 para el ibuprofeno, el cual tiene características químicas y de solubilidad diferentes que el cloruro de oxibutinina. Las pellas de ibuprofeno contenían 90% en comparación con el 15% de pellas de cloruro de oxibutinina del Ejemplo 1. La distribución de tamaño de partícula de pellas de ibuprofeno fue de rango amplio (aproximadamente 75 a 425 micrones). La dimensión de tableta para las tabletas de ibuprofeno de liberación prolongada fue también diferente de la de las tabletas de liberación extendida de oxibutinina.
- 10

Ejemplo 4

Tabletas de maleato de clorfeniramina de liberación prolongada

Composición de pellas de maleato de clorfeniramina

Maleato de clorfeniramina	10%
15 Celulosa microcristalina	90%

Las pellas de maleato de clorfeniramina fueron preparadas usando el procedimiento del Ejemplo 1. El rango de tamaño de pellas usado para el subsecuente comprimido es malla 40/80 (180-447 micrones)

Disolución de pellas de maleato de clorfeniramina en un aparato USP tipo 1, en agua a 100 rpm a 37°C.

20 Tiempo (hora)	% Disuelto
15 min	93.0
60 min	92.6
Infinito	92.1

ES 2 702 608 T3

Formulación de tableta:	Cantidad
Pellas de maleato de clorfeniramina	225.0g
Celulosa microcristalina	215.0 g
Carbopol 971P	40.0 g
5 Ácido esteárico	20.0 g
Total	500.0 g

Perfil de disolución de tabletas de maleato de clorfeniramina de liberación prolongada (pellas sin recubrimiento de maleato de clorfeniramina en matriz de carbómero pulverizado) en HCl 0.01N usando un aparato USP tipo 2 a 37° C a 50 rpm.

Tiempo (hr)	% de liberación
0.5	30.2
1	53.2
2	73.4
4	91.2
6	97.9
8	99.6
10	100.2
12	101.5
14	102.3
16	101.6
18	103.0
20	102.1
22	102.2
24	103.5

10 Se observó liberación sustancial para las tabletas de maleato de clorfeniramina de liberación prolongada, cuando se comparan con pellas sin recubrimiento de maleato de clorfeniramina (93% de liberación en 15 minutos) en agua en un aparato USP tipo 1 en agua a 37°C y 100 rpm.

15 En los ejemplos 1 al 3 y ejemplos comparativos 1 y 2, diversas pellas de fármacos sin recubrimiento a diversas concentraciones de fármacos en la pella (10 a 90%) fueron formuladas en la tableta de matriz con un carbómero, a 8% de concentración del carbómero en la tableta final. La concentración de fármaco en las tabletas del ejemplo 1 al 4 y ejemplos comparativos 1 y 2 varía con base en dosis terapéuticas de cada fármaco. Los perfiles de liberación de orden cero en 24 horas fueron obtenidos en los ejemplos 1 al 3 y ejemplos comparativos 1 y 2. En el ejemplo 4, fue obtenida la liberación prolongada de primer orden del fármaco.

Pellas sin recubrimiento de Oxibutinina en tabletas de matriz

20 Se produjeron pellas de cloruro de oxibutinina usando el procedimiento del ejemplo 1. La formulación de pellas de cloruro de oxibutinina en cada ejemplo (Ejemplos 5-7) contenía 15% de cloruro de oxibutinina pero variaba ligeramente en excipientes y cantidad de excipientes. Varios polímeros hidrófilos de matriz han sido investigados para producir tabletas de cloruro de oxibutinina de liberación prolongada.

25 Al cambiar la composición de las pellas de cloruro de oxibutinina y al cambiar el polímero de liberación controlada en la formulación de la tableta de matriz, se afectó el perfil de disolución de las tabletas de cloruro de oxibutinina de liberación prolongada.

Ejemplo 5

Se prepararon pellas de cloruro de oxibutinina conforme al procedimiento del Ejemplo 1.

HCl de Oxibutinina 15.0%

Celulosa microcristalina 56.7%

5 Fosfato dicalcio 28.3%

Disolución de pellas de cloruro de oxibutinina en regulador de fosfato de pH 6.8

Tiempo (minutos) % de liberación

15 48.5

30 55.5

10 45 60.5

60 64.0

120 74.5

Formulación de tableta: Cantidad

Pellas de cloruro de oxibutinina 238.6 g

15 Celulosa microcristalina 178.4 g

Carbopol 971P 79.5 g

Estearato de magnesio 3.5 g

Total 500.0 g

El herramental de la tableta es cóncavo estándar, redondo de 9/32 pulgadas

20 Perfil de disolución de tabletas de cloruro de oxibutinina de liberación prolongada (pellas de oxibutinina en matriz de carbopol) conforme al procedimiento del Ejemplo 1:

Tiempo (hora) % de liberación

0 0.0

0.5 0.7

25 1 1.1

2 2.6

3 4.5

4 6.3

5 8.9

30 6 11.5

7 13.9

8 16.3

9 20.5

10 24.6

35 11 28.0

12 31.3

Infinito 74.8

ES 2 702 608 T3

Se observó liberación de orden cero durante 24 horas, de cloruro de oxibutinina. Las pellas sin recubrimiento de cloruro de oxibutinina en una matriz de carbómero liberaron cloruro de oxibutinina lenta y consistentemente.

Ejemplo 6

Las pellas de cloruro de oxibutinina fueron preparadas como se describe en el Ejemplo 1:

5	HCl de Oxibutinina	15.0%
	Celulosa microcristalina	28.3%
	Fosfato dicalcio	56.7%

Disolución de pellas de cloruro de oxibutinina en regulador de fosfato de pH 6.8 en un aparato USP tipo 2 a 37°C a 50 rpm:

10	Tempo (minutos)	% de liberación
	15	81.8
	30	85.7
	45	88.4
	60	90.5
15	120	94.2

	Formulación de tableta:	Cantidad
	Pellas de cloruro de oxibutinina	221.2 g
	Celulosa microcristalina	54.8 g
	Methocel K4M	120.0 g
20	Estearato de magnesio	4.0 g
	Total	400.0 g

El herramental de la tableta es cóncavo estándar, redondo de 9/32 pulgadas

Perfil de disolución de tabletas de cloruro de oxibutinina de liberación prolongada (pellas de oxibutinina no recubiertas en matriz de Methocel K4M) usando el método del Ejemplo 1:

25	Tiempo (hora)	% de liberación
	0	0.0
	0.5	8.5
	1	12.9
	2	20.0
30	3	24.3
	4	28.5
	5	32.2
	6	35.8
	7	38.1
35	8	42.3
	9	44.9
	10	47.5
	11	49.5

12 51.4
 Infinito 89.4

5 La liberación de orden cero en aproximadamente 24 horas fue observada usando Methocel K4M con pellas sin recubrimiento de cloruro de oxibutinina. La confiabilidad es de 8.1%. La formulación de la tableta puede ser modificada por adición de una cantidad menor de un aglomerante (5% en peso de povidona K30), con base en el peso total de la tableta.

Cambios en la composición de pellas de fármaco sin recubrimiento, tipos y concentraciones de los polímeros de liberación controlada, pueden resultar en perfiles deseables de disolución de fármacos. Ajustes en la tabla de formulación puede mejorar el proceso de formación de una formulación en particular.

10 **Ejemplos Comparativos Adicionales:**

Se mezcló polvo de cloruro de oxibutinina a la misma dosis (15mg por tableta) con excipientes y Carbopol 971P (8% en la formulación). Usando el mismo herramental para tabletas (9/32 pulgadas, redonda) y el mismo peso de tableta objetivo, se compararon los resultados de disolución.

Control

15

Formulación de tableta:	Cantidad
Cloruro de Oxibutinina	35.8 g
Celulosa microcristalina	404.2 g
Carbopol 971P	40.0 g
Ácido esteárico	20.0 g
20 Total	500.0 g

Invencción

Formulación de tableta:	Cantidad
Pellas de oxibutinina (15%)	455.0 g
Celulosa microcristalina	425.0 g
25 Carbopol 9719	80.0 g
Ácido esteárico	40.0 g
Total	1000.0 g

+Ambas muestras contienen 8% de Carbopol 971P en la formulación. Se probaron en condiciones correspondientes al Ejemplo 1:

30	Invencción (Pellas de oxibutinina en matriz de Carbopol)	Control (Polvo de oxibutinina en matriz de Carbopol)
	Tiempo (hora)	% de liberación
	0.0	0.0
	0.5	2.6
35	1.0	4.0
	2.0	6.3
	4.0	9.5
	6.0	12.5
	8.0	16.4
40	10.0	20.5

ES 2 702 608 T3

	12.0	58.8	24.5
	14.0	70.6	27.9
	16.0	82.2	31.4
	18.0	89.0	34.8
5	20.0	95.3	37.5
	22.0	97.4	40.3
	24.0	98.5	43.2

10 Se obtuvo la liberación de orden cero de cloruro de oxibutinina sobre un periodo de tiempo de 24 horas en el caso de la invención (pellas de oxibutinina en matriz de Carbopol). Cuando el polvo de cloruro de oxibutinina (en lugar de pellas) fue mezclado con excipientes para tableta y Carbopol, se observó la liberación de orden cero de cloruro de oxibutinina pero solo el 43% del fármaco se liberó en 24 horas.

La liberación de orden cero de fármaco durante 24 horas es útil para medicación una vez al día.

Ejemplo 7

15 En este Ejemplo, una mezcla de un carbómero de forma granular (por ejemplo Carbopol 71G) es usado en combinación con un carbómero de forma en polvo (Carbopol 97 1P).

Pellas de oxibutinina

	HCl de Oxibutinina	15.0%
	Celulosa Microcristalina	70.9%
20	Fosfato dicalcio	14.1%
	Formulación de tableta:	Cantidad
	Pellas de oxibutinina (15%)	227.5 g
	Celulosa microcristalina	177.5 g
	Carbopol 71G	50.0 g
25	Carbopol 971P	25.0 g
	Ácido esteárico	20.0 g
	Total	500.0 g

Perfiles de disolución de tabletas de oxibutinina de liberación prolongada, (pellas sin recubrimiento de cloruro de oxibutinina en una matriz que comprende una combinación de Carbopol 971P (5%) y 71G (15%)).

30 El perfil de liberación fue determinado como en el Ejemplo 1

	Tiempo (hora)	% de liberación
	0.0	0.0
	0.5	0.5
	1.0	1.4
35	2.0	3.5
	4.0	10.8
	6.0	20.7
	8.0	33.4
	10.0	45.7

ES 2 702 608 T3

	12.0	56.1
	14.0	66.0
	16.0	75.8
	18.0	83.8
5	20.0	88.7
	22.0	90.6
	24.0	90.8

10 En comparación con el Ejemplo 1, este Ejemplo usó las mismas pellas de cloruro de oxibutinina no recubiertas en una formulación de matriz con base en carbómero granular y en polvo. Se obtuvo una liberación similar de orden cero de cloruro de oxibutinina en 24 horas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de fabricación de una tableta de un compuesto farmacéutico el cual comprende;
 - 5 (a) preparar pellas sin recubrimiento que contienen un compuesto farmacéutico;
 - (b) dispersar dichas pellas sin recubrimiento en una matriz la cual comprende un polímero hinchable; y
 - (c) comprimir dicha matriz en una tableta;
 en donde en la etapa a) las pellas son preparadas por:
 - 10 (i) formación de una mezcla en polvo la cual comprende un aglomerante y un compuesto farmacéutico;
 - (ii) alimentación de dicha mezcla en polvo la cual es opcionalmente prehumedecida desde 0-60% en peso con un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable, con base en el peso total de la mezcla en polvo y el diluyente farmacéuticamente aceptable, a un aparato de operación el cual comprende una cámara de rotor que tiene una pared cilíndrica que se extiende axialmente, medios para el paso de aire a través de dicha cámara desde el fondo, asperjando
 - 15 el medio de alimentación con un líquido dentro de dicha cámara, un rotor el cual gira sobre un eje de rotor vertical, estando dicho rotor montado en dicha cámara del rotor, teniendo dicho rotor una superficie horizontal central y, en al menos el tercio de externo radial de dicho rotor, la forma de un caparazón cónico con una inclinación hacia afuera y hacia arriba de entre 10° y 80°, teniendo dicho caparazón cónico un borde superior de forma circular el cual se encuentra en un plano perpendicular al eje del rotor, puertos de alimentación para introducir el polvo, una pluralidad de paletas de guía que tienen un extremo exterior fijado estáticamente a la dicha pared cilíndrica de la dicha cámara del rotor encima en un plano formado por un borde superior del dicho caparazón cónico del dicho rotor y un extremo interior el cual se extiende dentro de la dicha cámara del rotor y es fijado tangencialmente a la dicha pared cilíndrica de la dicha cámara del rotor que tiene, en la sección trasversal del eje del rotor, esencialmente la forma de un arco de
 - 20 un círculo o una espiral, de tal forma que dicho producto en polvo el cual es circulado por energía cinética por el dicho rotor bajo la influencia de energía cinética, se mueve desde dicho rotor a una superficie interior de la dicha guía de paletas antes de que caiga hacia atrás sobre el dicho rotor;
 - 25 (iii) hacer girar dicho rotor, mientras se alimenta y se asperja un líquido farmacéuticamente aceptable dentro de la dicha cámara de rotor por una cantidad de tiempo suficiente para formar pellas sólidas que tienen un diámetro deseado; y
 - 30 (iv) alimentación de una cantidad suficiente de un polvo inerte sustancialmente seco, de flujo libre, el cual forma una superficie no pegajosa cuando es colocado en contacto con agua para proporcionar sobre dichas pellas una zona exterior que comprende una capa formada del dicho polvo inerte sustancialmente seco, de flujo libre.
 - 35 2. Un método de fabricación de una tableta de compuesto farmacéutico como se define en la reivindicación 1 en donde las pellas sin recubrimiento contienen un excipiente farmacéutico seleccionado de un grupo que consiste en celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, talco, dióxido de silicio y carbonato de calcio.
 - 40 3. Un método de fabricación de una tableta de compuesto farmacéutico como se define en la reivindicación 1 o 2 en donde el polímero hinchable es seleccionado del grupo que consiste en carbómero, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.
 - 45 4. Un método de fabricación de una tableta de compuesto farmacéutico como se define en la reivindicación 3 en donde el polímero hinchable es carbómero.
 - 50 5. Un método de fabricación de una tableta de compuesto farmacéutico como se define en las reivindicaciones 1 al 4 en donde el compuesto farmacéutico es seleccionado de un grupo que consiste en ibuprofeno, cloruro de oxibutinina, succinato de metoprolol, hidrocioruro de propranolol y maleato de clorfeniramina.
 6. Una tableta de un compuesto farmacéutico obtenida por un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

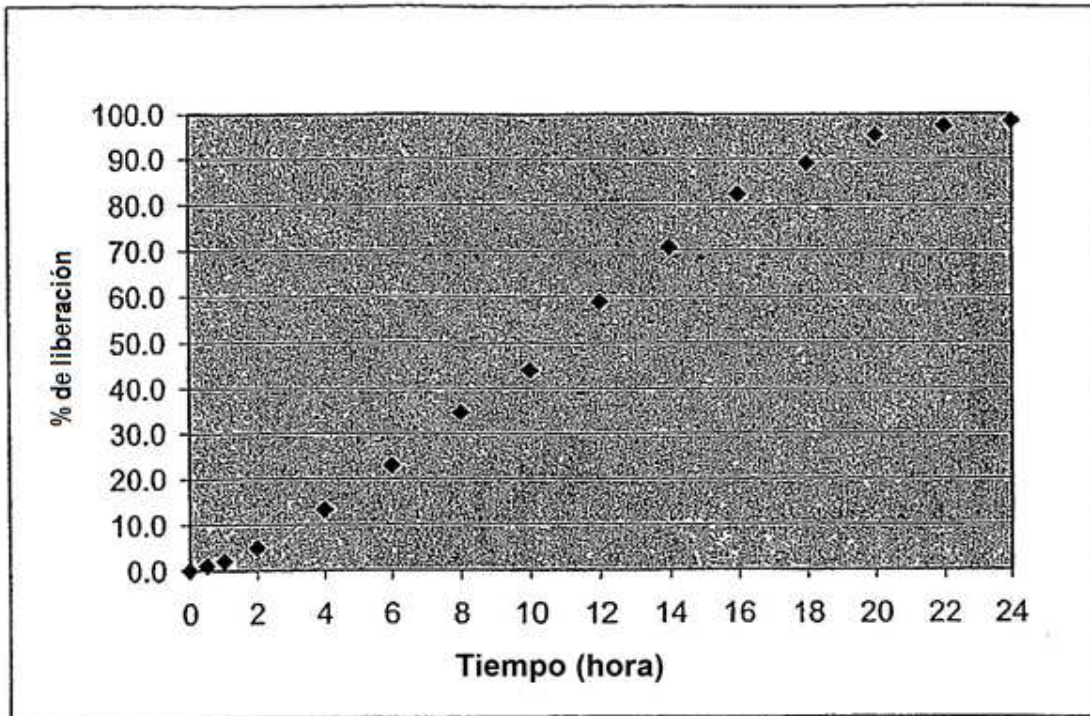


Figura 1

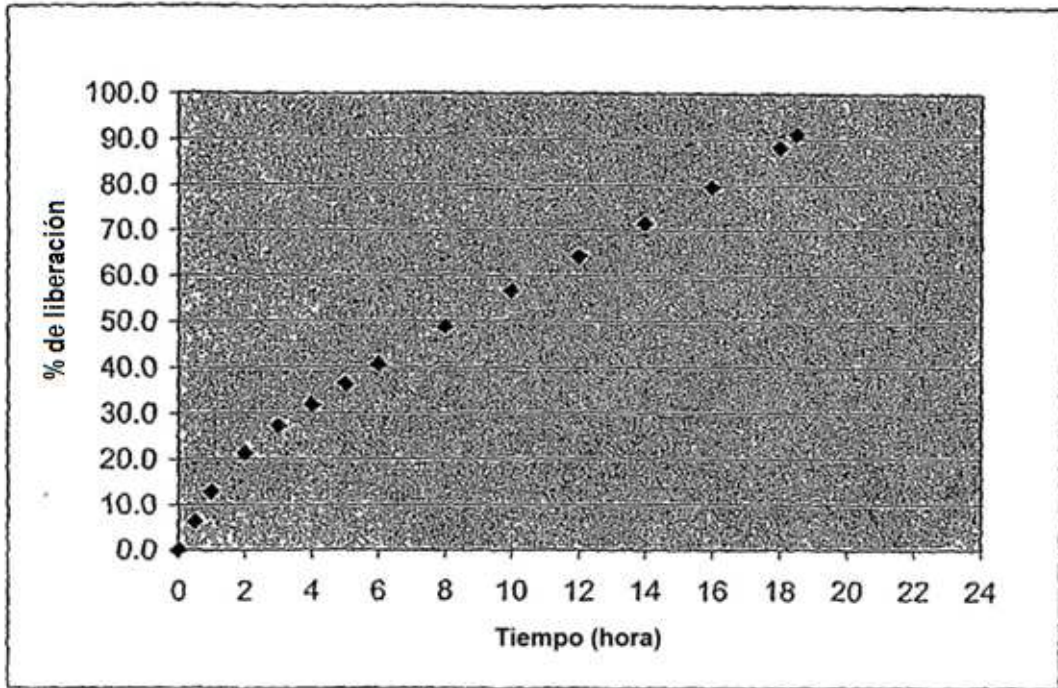


Figura 2

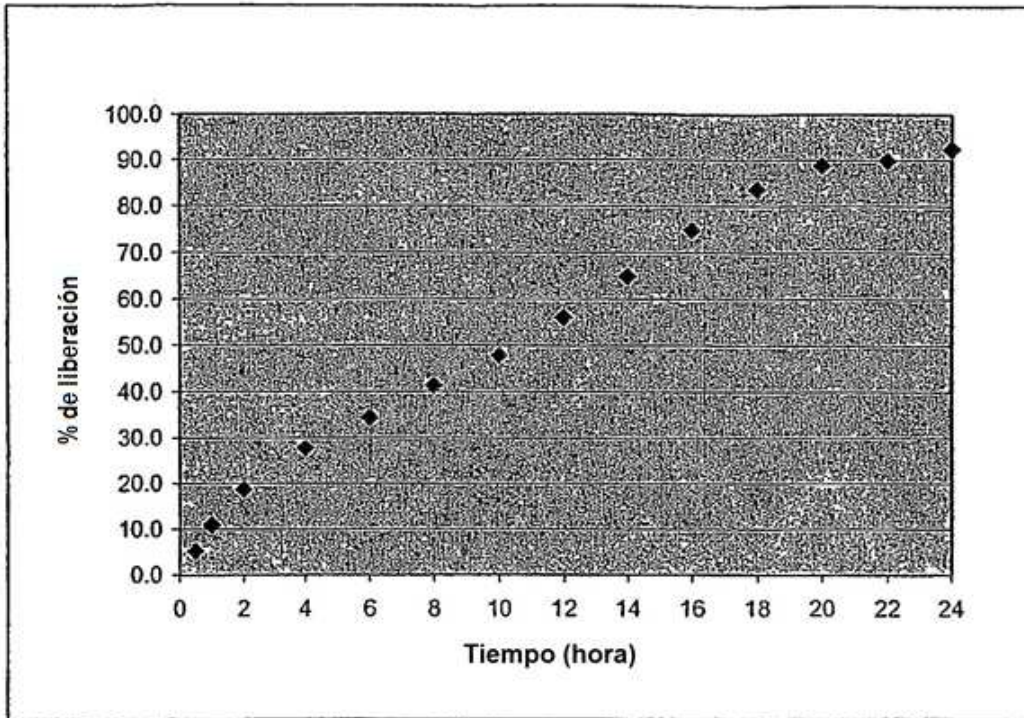


Figura 3

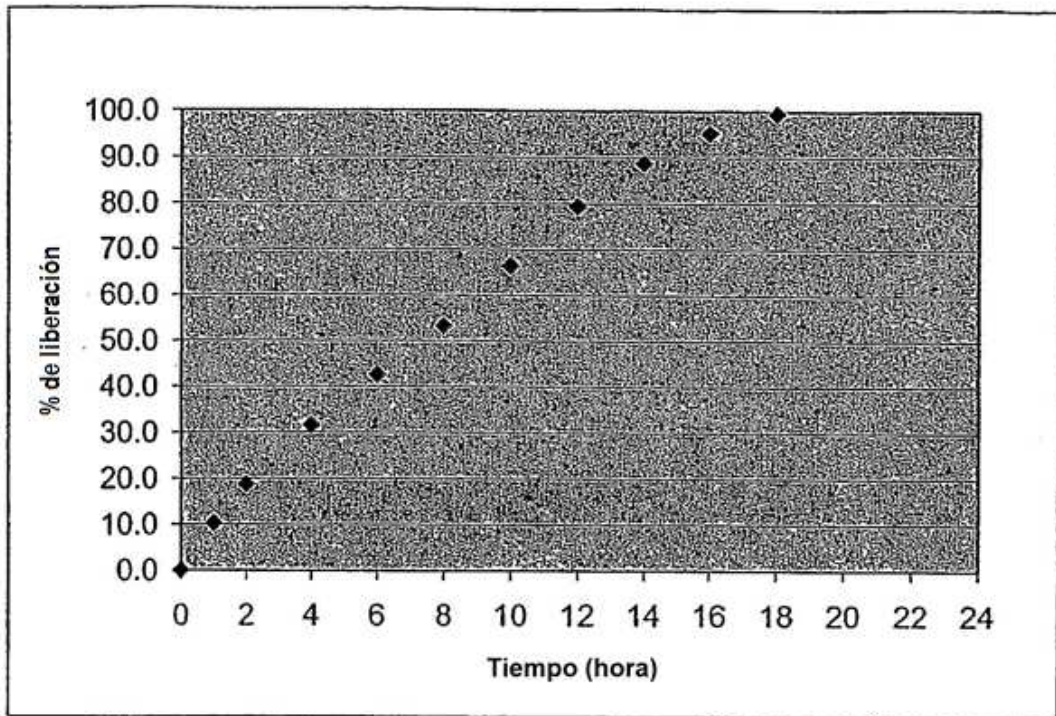


Figura 4

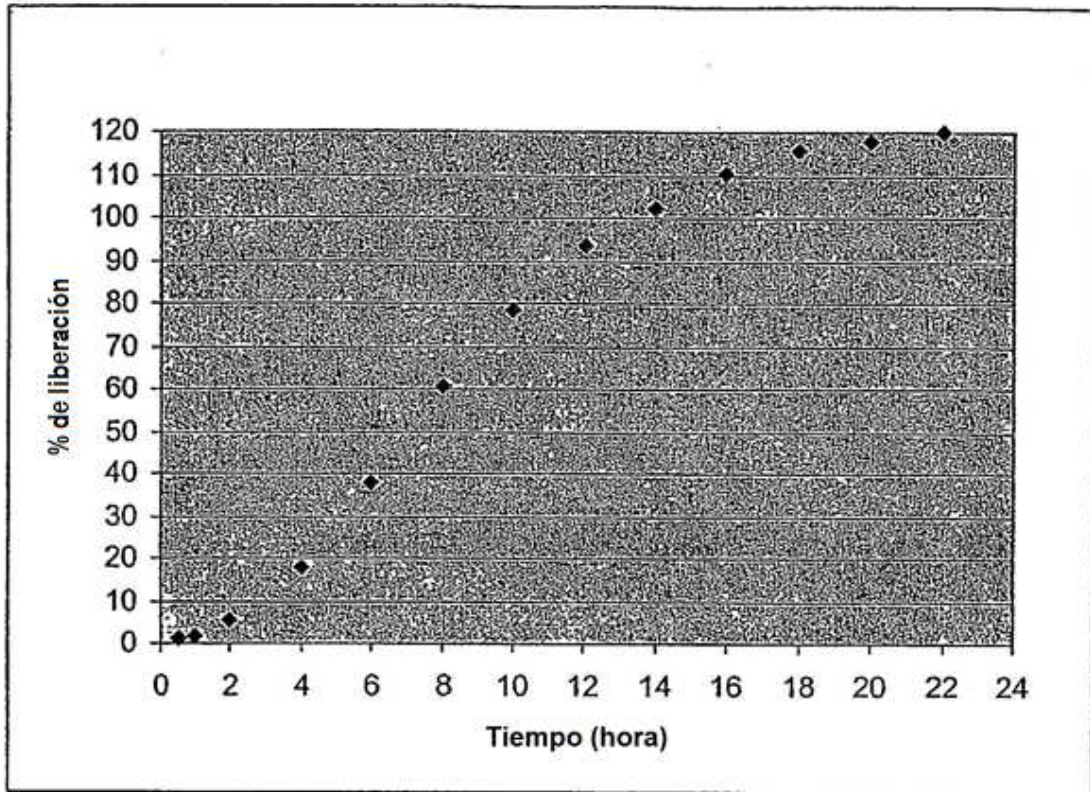


Figura 5

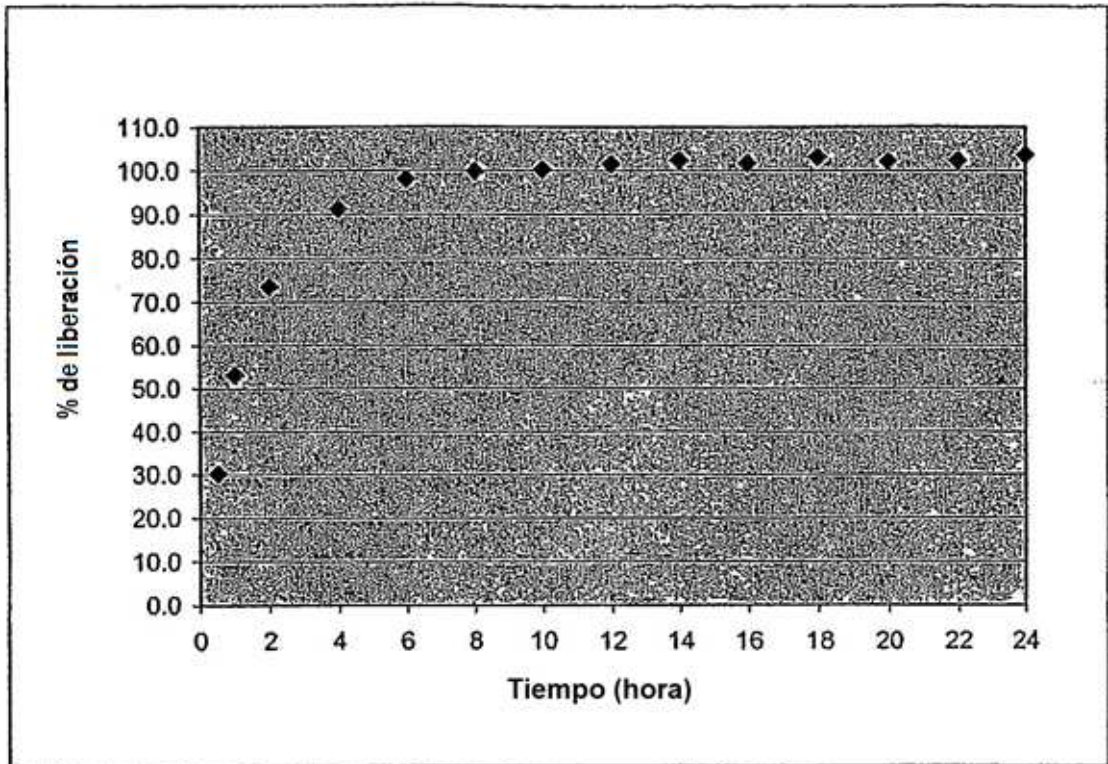


Figura 6

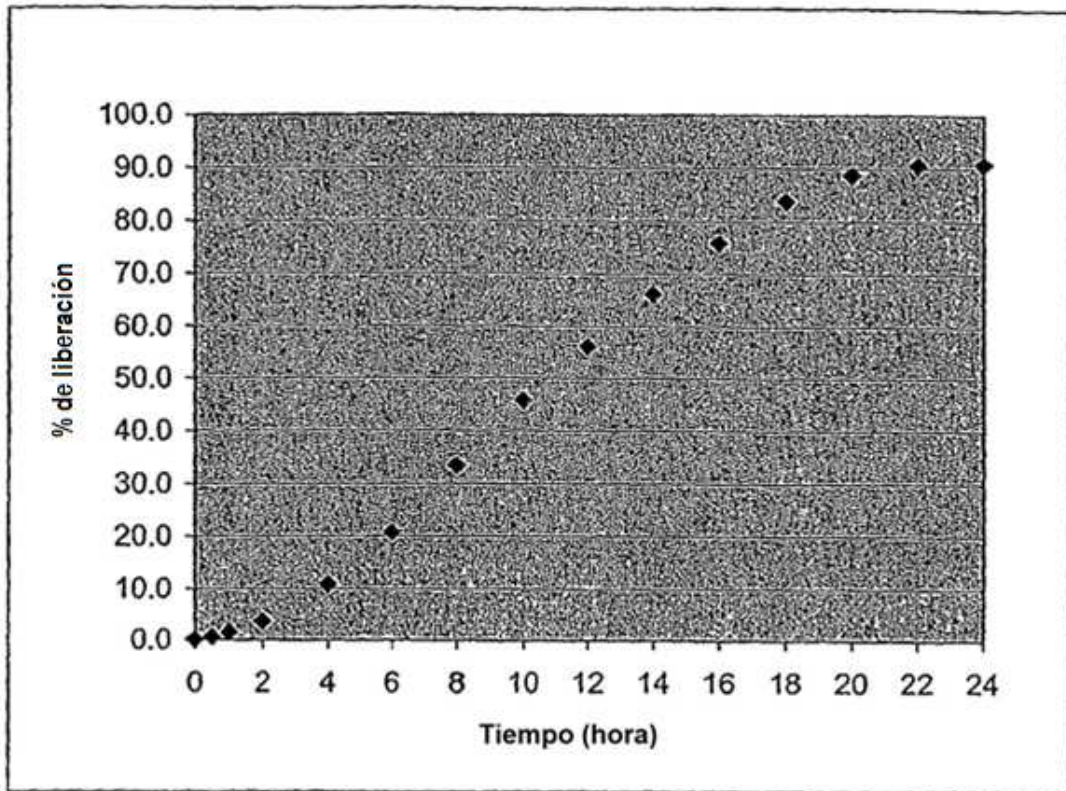


Figura 7