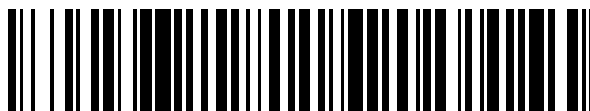


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 282**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/375** (2006.01)

**A61K 31/185** (2006.01)

**A61K 31/4402** (2006.01)

**A61K 33/08** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/26** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61P 1/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2013** **PCT/IB2013/001640**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014** **WO14016671**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2013** **E 13822195 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019** **EP 2877163**

54 Título: **Formulaciones y métodos para fabricar formulaciones para su uso en la evacuación colónica**

30 Prioridad:

**27.07.2012 US 201261676608 P**

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

**20.06.2019**

73 Titular/es:

**REDHILL BIOPHARMA LTD. (100.0%)**

**21 Ha'arba'a Street**

**Tel-Aviv, 64739, IL**

72 Inventor/es:

**FATHI, REZA y**

**MCLEAN, PATRICK, LAUGHLIN**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 717 282 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

Formulaciones y métodos para fabricar formulaciones para su uso en la evacuación colónica

5 La llegada de la colonoscopia trajo consigo la necesidad de un protocolo o producto de limpieza rutinario y simplificado del intestino para lograr que la requerida mucosa del colon esté limpia para detectar incluso pequeñas lesiones o anomalías en el intestino. Existen requisitos similares para la cirugía del colon.

El documento US-5631022 describe una forma de dosificación de picosulfato.

10 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Las formulaciones y los métodos para fabricar formulaciones para su uso en la evacuación colónica se desvelan en la presente memoria.

15 De acuerdo con los aspectos ilustrados en la presente memoria, se desvela una formulación de dosificación sólida que incluye una fracción intragranular entremezclada con una fracción extragranular, en donde la fracción intragranular incluye gránulos que comprenden al menos un agente evacuante osmótico, al menos un antiácido y un primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable y en donde la fracción extragranular incluye uno o más ácidos orgánicos, un elemento lubricante no metálico y un segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 De acuerdo con los aspectos ilustrados en la presente memoria, se desvela un método para evacuar el colon de un paciente que incluye la administración por vía oral al paciente, en un marco temporal de 24 horas, de entre 25 y 30 comprimidos con un líquido, en donde cada uno de los comprimidos incluye una fracción intragranular entremezclada con una fracción extragranular, en donde la fracción intragranular incluye gránulos que comprenden picosulfato de sodio, óxido de magnesio, simeticona y un primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la fracción extragranular incluye ácido ascórbico y un segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable y en donde todos los comprimidos combinados producen una dosis total de aproximadamente 30 mg de picosulfato de sodio, aproximadamente 7 g de óxido de magnesio, aproximadamente 15 g de ácido ascórbico y aproximadamente 100 mg de simeticona. En una realización, la formulación requiere una ingesta mínima de líquido y evita los efectos secundarios de los cambios de líquido. En una realización, la formulación tiene un perfil óptimo de liberación del fármaco y una estabilidad adecuada para proporcionar una vida útil adecuada.

De acuerdo con los aspectos ilustrados en la presente memoria, se desvela un método para fabricar una formulación de dosificación sólida que incluye (i) granular en húmedo al menos un agente evacuante osmótico, al menos un antiácido y un primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una fracción intragranular; (ii) mezclar la fracción intragranular obtenida de la etapa (i) con elementos de una fracción extragranular que comprende uno o más ácidos orgánicos, un elemento lubricante no metálico y un segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable; y (iii) comprimir la mezcla obtenida a partir de la etapa (ii) en comprimidos.

### Breve descripción de los dibujos

40 Las realizaciones actualmente desveladas se explicarán adicionalmente con referencia a los dibujos adjuntos.

La **Fig. 1** es un gráfico que muestra la liberación de picosulfato de sodio a lo largo del tiempo de las formulaciones de la presente descripción.

45 La **Fig. 2** es un gráfico de barras que muestra la liberación de picosulfato de sodio a lo largo del tiempo de las formulaciones de la presente descripción.

50 Aunque los dibujos identificados anteriormente exponen realizaciones actualmente desveladas, también se contemplan otras realizaciones, tal como se señala en la discusión. La presente descripción presenta realizaciones ilustrativas a modo de representación y no de limitación. Los expertos en la técnica pueden idear otras numerosas modificaciones y realizaciones.

### Descripción detallada

55 Las formulaciones y los métodos para fabricar formulaciones para su uso en la evacuación colónica se desvelan en la presente memoria. En una realización, una formulación de dosificación sólida incluye una fracción intragranular entremezclada con una fracción extragranular, en donde la fracción intragranular incluye gránulos que comprenden al menos un agente evacuante osmótico, al menos un antiácido y un primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable, y en donde la fracción extragranular incluye uno o más ácidos orgánicos y un elemento lubricante no metálico, y un segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “fracción intragranular” se refiere a aquellos componentes de una formulación de la presente invención que están dentro de los gránulos.

65

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “fracción extragranular” se refiere a aquellos componentes de una formulación de la presente invención que están fuera de los gránulos. Durante la fabricación, la fracción extragranular incluye los ingredientes que se añaden a la fracción intragranular tras el secado.

5 En una realización, la fracción intragranular (es decir, los gránulos) puede, por ejemplo, comprender hasta 50 % del peso total de la formulación, es decir, de 30 % a 50 % en peso de la formulación. El al menos un componente de agente evacuante osmótico de la fracción intragranular puede, por ejemplo, comprender hasta 1 % del peso total de la formulación. El al menos un componente de antiácido de la fracción intragranular puede comprender, por ejemplo, hasta 20 % del peso total de la formulación. El primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable de la fracción intragranular puede comprender, por ejemplo, hasta 30 % del peso total de la formulación. Los gránulos de la fracción intragranular pueden, por ejemplo, tener un tamaño de 25 micrómetros a 1000 micrómetros. Los gránulos de la fracción intragranular pueden, por ejemplo, tener un tamaño promedio de 150 micrómetros a 300 micrómetros.

15 En una realización, la fracción extragranular puede comprender, por ejemplo, hasta 50 % del peso total de la formulación. Los uno o más ácidos orgánicos de la fracción extragranular pueden comprender, por ejemplo, hasta 40 % del peso total de la formulación. El elemento lubricante no metálico de la fracción extragranular puede comprender, por ejemplo, hasta 3 % del peso total de la formulación. El segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable de la fracción extragranular puede, por ejemplo, comprender hasta 10 % del peso total de la formulación.

20 Los agentes evacuantes osmóticos adecuados incluyen, aunque de forma no limitativa, laxantes a base de sulfato y laxantes a base de fosfato. Los ejemplos de los laxantes a base de sulfato incluyen, aunque de forma no limitativa, picosulfato de sodio, sulfato de sodio y sulfato de magnesio. Se puede usar una mezcla de dos o más laxantes a base de sulfato. Los ejemplos de laxantes a base de fosfato incluyen, aunque de forma no limitativa, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, bifosfato de sodio, pirofosfato de ácido de sodio y/o mezclas de los mismos.

25 El agente evacuante osmótico puede también comprender un antiácido seleccionado del grupo que consiste en óxido de magnesio, carbonato de calcio, alginato de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, aspartato de magnesio y trisilicato de magnesio. En una realización, el antiácido es óxido de magnesio. En una realización, el agente evacuante osmótico comprende una mezcla de picosulfato de sodio y óxido de magnesio.

30 En una realización adicional, el picosulfato de sodio comprende picosulfato de sodio micronizado.

La formulación de la presente descripción puede ser un comprimido. Por ejemplo, el comprimido puede ser un comprimido compacto, un comprimido recubierto o un comprimido de disolución inmediata. Como alternativa, la formulación puede comprender una cápsula. Los ejemplos incluyen una cápsula recubierto o una cápsula de disolución inmediata; una pastilla para chupar; o una píldora.

35 La formulación puede tener un perfil de liberación retardada, un perfil de liberación lenta o un perfil de liberación controlada de uno o más del al menos un agente evacuante osmótico; los uno o más ácidos orgánicos; o el al menos un excipiente que incluye un agente lubricante no metálico.

40 Para lograr una liberación retardada de uno o más componentes de la composición farmacéutica, se puede formular con un recubrimiento, tal como se ha indicado anteriormente. Además, la liberación retardada de uno o más de los componentes se puede lograr mediante otros métodos de formulación que incluyen múltiples capas o compartimentos de la forma de dosificación oral sólida.

45 Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, aunque de forma no limitativa, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, mezclas de ácido cítrico y ácido ascórbico y mezclas de ácido tartárico en combinación con ácido ascórbico y/o ácido cítrico.

50 Normalmente, el agente lubricante de la formulación comprende un éster de ácido graso. Por ejemplo, el agente lubricante puede comprender behenato de glicerilo. En una realización, se usa Compritol® 888ATO como el behenato de glicerilo. En otra realización, el éster de ácido graso puede ser resultado de uno o más de los siguientes ácidos grasos: ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido lignocérico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido erúcido, ácido linoleico o aceite de coco.

55 La formulación puede, además, incluir una serie de otros excipientes que incluyen un diluyente seleccionado de uno o una mezcla de uno cualquiera o más de los siguientes: manitol, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina (p. ej., comercializado con el nombre comercial Avicel® PH101) o sorbitol.

60 La formulación puede incluir adicionalmente un agente aglutinante. Por ejemplo, la formulación puede incluir polivinilpirrolidona (PVP), incluidos PVP K30; hidroxipropilcelulosa o polietilenglicol (PEG), incluidos PEG 10000 o PEG 4000.

65 Normalmente, la formulación también incluye un agente estabilizante. Los agentes estabilizantes adecuados incluyen, aunque de forma no limitativa, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio y sulfito de sodio.

También se puede incluir un disgregante en la formulación y puede incluir povidona reticulada (crospovidona). Como alternativa, el sodium starch glycolate (glicolato sódico de almidón - SSG) se puede utilizar como disgregante.

5 También se puede incluir un agente antiespumante en la formulación. Los agentes antiespumantes adecuados incluyen, aunque de forma no limitativa, polidimetilsiloxano, gel de sílice hidratada y mezclas de polidimetilsiloxano y gel de sílice hidratada. En una realización, el agente antiespumante es simeticona. Otro ejemplo adicional de un agente antiespumante es la dimeticona.

10 También se puede incluir un elemento antiadherente en la formulación para la fracción intragranular y para la fracción extragranular y puede ser el mismo o diferente y puede comprender una o más sustancias o compuestos (conocidos) que (en cantidades adecuadas) son capaces de reducir la adhesión de la composición o de la formulación, por ejemplo, inhibiendo la adherencia a superficies metálicas. Los materiales de tipo antiadherente adecuados incluyen, aunque de forma no limitativa, compuestos que contienen talco y silicio, tales como dióxido de silicio coloidal (p. ej., comercializado con el nombre comercial Aerosil®), así como mezclas de los mismos.

15 Por lo general, la formulación puede administrarse por vía oral con cualquier líquido adecuado para su ingestión. Preferiblemente, se usa agua, agua mineral, agua mineral libre de glucosa, refresco libre de glucosa o bebida refrescante libre de glucosa. El volumen de líquido consumido con la formulación varía de 250 ml a 2000 ml, por ejemplo, 250 ml a 1500 ml o 500 ml a 1500 ml o 2000 ml.

Por lo general, la formulación se administra por vía oral a un paciente durante un período de tiempo. La formulación se prepara normalmente como una serie de comprimidos o cápsulas que se toman durante un período de tiempo.

25 Una dosis total típica del agente evacuante osmótico está en el intervalo de 1 a 100 mg, preferiblemente de 5 a 50 mg, más preferiblemente de 10 a 40 mg, con más preferencia de 30 mg. En una realización, el agente evacuante en tal régimen de dosificación comprende un laxante a base de sulfato.

30 Un ejemplo típico de un régimen de tratamiento implica la preparación de la formulación hasta dar aproximadamente 30 comprimidos o cápsulas. Se ingieren aproximadamente 5 comprimidos o cápsulas con aproximadamente un vaso de líquido durante un período de 1 segundo a 20 minutos, de forma típica de 5 segundos a 5 minutos, de forma típica de 10 segundos a 3 minutos, de forma típica de 30 segundos a 15 minutos, de forma típica de 15 minutos a 20 minutos, de forma típica de 1 minuto a 10 minutos, de forma más típica de 1 minuto a 6 minutos. Se ingieren 5 comprimidos o cápsulas adicionales con aproximadamente un vaso de líquido durante 10 segundos a 20 minutos, de forma típica de 30 segundos a 15 minutos, o de 15 minutos a 20 minutos, de forma típica de 1 minuto a 10 minutos, de forma más típica de 1 minuto a 6 minutos, después de aproximadamente 20 minutos a 2,5 horas, de forma típica de 25 minutos a 1 hora, de forma más típica de 30 a 40 minutos. Este régimen se repite hasta haber ingerido todos los comprimidos o cápsulas.

40 Un ejemplo típico de un régimen de tratamiento descrito en la presente memoria implica la preparación de la formulación hasta dar aproximadamente 5 a 40 comprimidos o cápsulas. Aproximadamente un quinto de los comprimidos o cápsulas se ingiere con aproximadamente un vaso de líquido durante un período de 1 segundo a 20 minutos, de forma típica de 5 segundos a 5 minutos, de forma típica de 10 segundos a 3 minutos, de forma típica de 30 segundos a 15 minutos, de forma típica de 15 minutos a 20 minutos, de forma típica de 1 minuto a 10 minutos, de forma más típica de 1 minuto a 6 minutos. Un quinto adicional de los comprimidos o cápsulas se ingiere con aproximadamente un vaso de líquido durante 10 segundos a 20 minutos, de forma típica de 30 segundos a 15 minutos, o de 15 minutos a 20 minutos, de forma típica de 1 minuto a 10 minutos, de forma más típica de 1 minuto a 6 minutos, después de aproximadamente 20 minutos a 2,5 horas, de forma típica de 25 minutos a 1 hora, de forma más típica de 30 a 40 minutos. Este régimen se repite hasta haber ingerido todos los comprimidos o cápsulas.

50 Por lo general, los ejemplos típicos del régimen de tratamiento llevan de 2 a 15 horas, por ejemplo, de 2 a 12 horas o de 2,5 a 15 horas, preferiblemente de 2,5 a 6,5 horas, más preferiblemente de 2 a 4,5 horas, incluso más normalmente de 2 a 3,5 horas.

55 Si el régimen de tratamiento se administra en dos partes, normalmente hay una diferencia de 4 a 16 horas, normalmente de 4 a 12 horas, preferiblemente de 4 a 8 horas, más preferiblemente de 4 a 6 horas, entre la administración del primer régimen de tratamiento y la administración del segundo régimen de tratamiento.

60 Las formulaciones de la presente descripción también son útiles en el tratamiento de determinadas afecciones gastrointestinales, tales como sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y síndrome del intestino irritable, así como son útiles en el tratamiento de infecciones intestinales bacterianas agudas o crónicas, por ejemplo, infección del intestino con una o más bacterias que incluyen *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Cryptosporidium parvum* o *Cryptosporidium hominis*. La formulación de la presente descripción se puede usar también en el tratamiento de infecciones fúngicas o víricas en el intestino. El evacuante colónico osmótico descrito en la presente memoria también se puede usar en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino crónica, tal como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

65

En una realización, la formulación se puede producir mediante granulación. Las etapas de la granulación pueden incluir la granulación en seco. Como alternativa, las etapas de la granulación pueden incluir la granulación en húmedo. La formulación incluye una fracción intragranular entremezclada con una fracción extragranular. Normalmente, el al menos un agente evacuante osmótico está granulado con uno o más excipientes y se seca para proporcionar una mezcla de granulación inicial. Como etapa separada, el uno o más ácidos orgánicos se añaden a la mezcla de granulación inicial para proporcionar una segunda mezcla. Como etapa final, se pueden añadir uno o más agentes lubricantes a la segunda mezcla y mezclar la formulación durante un período de tiempo predeterminado.

La formulación puede también comprender una o más capas o compartimentos. En la presente realización, se contempla que el al menos un agente evacuante osmótico incluye un compuesto que tiene iones metálicos y en donde el compuesto que tiene iones metálicos está en una capa o compartimento diferente al que contiene el uno o más ácidos orgánicos. Por ejemplo, si el al menos un agente evacuante osmótico incluye óxido de magnesio, la formulación en la forma de dosificación sólida incluiría el óxido de magnesio en una capa o compartimento separado del ácido. En una realización, en donde está presente el ácido ascórbico, tal separación física reduciría de manera significativa la degradación del ácido en presencia de cationes metálicos.

La formulación de dosificación sólida puede comprender una capa de recubrimiento para retardar de manera relativa la disolución más allá de la boca del paciente. Un agente de recubrimiento adecuado puede incluir PVA, TiO<sub>2</sub>, talco, lecitina (soja) y goma de xantano (p. ej., comercializado con el nombre comercial Opadry® AMB White). Además, el agente de recubrimiento puede incluir PVA, polietilenglicol y talco (comercializado con el nombre comercial Opadry® II Clear). La capa de recubrimiento puede incluir adicionalmente metacrilato de metilo y copolímero de dietilaminoetil metacrilato. Un ejemplo de lubricantes adecuados se comercializa con el nombre comercial Kollicoat® y las diversas composiciones se incorporan en la presente memoria a modo de ejemplos.

## Ejemplos

Con los aspectos de las presentes formulaciones y los métodos ahora descritos de forma general, estos se comprenderán más fácilmente a modo de referencia con los siguientes ejemplos, que meramente se incluyen con fines ilustrativos de determinadas características y realizaciones de las presentes formulaciones y métodos y no pretenden ser limitantes. La **Tabla 1** enumera los principios activos y excipientes usados en los estudios de desarrollo de la formulación:

Tabla 1

| Material                                   | Nombre comercial   | Proveedor      |
|--------------------------------------------|--------------------|----------------|
| Picosulfato de sodio (micronizado)         | ND                 | Cambrex        |
| Simeticona LVA                             | ND                 | Dow Coming     |
| Simeticona para DC                         | ND                 | SPI Pharma     |
| Óxido de magnesio (pesado)                 | ND                 | Intermag       |
| Óxido de magnesio (granular)               | ND                 | Intermag       |
| Ácido ascórbico recubierto de EC           | ND                 | 3051-WO1       |
| Ácido ascórbico recubierto de FC           | ND                 | DSM            |
| Ascorbato de sodio                         | ND                 | Sigma          |
| Manitol (Pearlitol 200 SD)                 | Pearlitol® 200SD   | Roquette       |
| Monohidrato de lactosa                     | Pharmatose® 200M   | DMV Fonterra   |
| Celulosa microcristalina                   | Avicel® PH-101     | FMC            |
| Celulosa microcristalina                   | Avicel® PH-102     | FMC            |
| Polivinilpirrolidona K30                   | Povidona K30       | BASF           |
| Prosolv Easy Tab                           |                    | JRS Pharma     |
| Hidroxipropilcelulosa (HPC)                | Klucel®            | Hercules       |
| Polietilenglicol 10000                     | ND                 | Clariant       |
| Polietilenglicol 4000                      | ND                 | Prolabo        |
| Ácido cítrico anhidro                      | ND                 | Sigma          |
| Ácido tartárico                            | ND                 | Fluka          |
| Metabisulfito de sodio (97 %)              | ND                 | Alfa Aesar     |
| Bisulfito de sodio (hidrosulfito de sodio) | ND                 | Alfa Aesar     |
| Sulfito de sodio                           | ND                 | Alfa Aesar     |
| Glicolato sódico de almidón                | Explotab®          | JRS            |
| Crospovidona                               | Polyplasdone® XL   | ISP            |
| Estearato de magnesio                      | ND                 | Riedel de Haen |
| Behenato de glicerilo                      | Compritol® 888 ATO | Gattefossé     |

|                            |              |                 |
|----------------------------|--------------|-----------------|
| Dióxido de silicio         | Aerosil® 200 | In house sample |
| Cápsulas de HMPC           | ND           | Qualicaps       |
| Laurilsulfato de sodio     | ND           | VWR             |
| OPADRY AMB de color blanco | ND           | Colourcon       |
| OPADRYII transparente      | ND           | Colourcon       |

### Ejemplo 1

#### Estudios de formulación

- 5 Se llevaron a cabo estudios de formulación para comparar las formulaciones en polvo en cápsulas (tamaño 0) y estudios de formación de comprimidos. La granulación se usó como un método de densificación y se estudiaron diversos métodos, tales como granulación acuosa, por fusión y en seco. Se hicieron diversos cambios a las formulaciones y a los diferentes prototipos preparados. Tanto las mezclas en polvo como las formulaciones granuladas se examinaron para determinar la densidad compactada, el flujo de polvo, el índice de compresibilidad, el contenido de humedad y el análisis granulométrico.

#### Mezclas de polvo seco

- 15 Las mezclas en polvo se prepararon de la siguiente manera: las cantidades requeridas de principio activo y de excipientes se dispensaron en recipientes adecuados. A un mezclador de alto cizallamiento se añadieron los siguientes, en orden: ácido ascórbico (la mitad), MgO (la mitad), SSG, picosulfato de sodio, aglutinante, simeticona, MgO (la mitad) y ácido ascórbico (la mitad). Esta mezcla se mezcló durante un período de tiempo predeterminado, por ejemplo, 2 minutos a alta velocidad con el mezclador agitado/inclinado ocasionalmente. Se transfirieron pequeñas porciones de la mezcla en polvo a un recipiente encamisado que se precalentó a una temperatura seleccionada, por ejemplo, 62 °C - 65 °C y se mezclaron con una espátula hasta que se formaron gránulos. Esto se repitió hasta que toda la mezcla en polvo estaba granulada. Los gránulos se vaciaron en vasos de precipitados de vidrio abiertos y se enfriaron a temperatura ambiente durante la noche. Los gránulos se tamizaron, se pesaron y se añadieron, en consecuencia, los excipientes extragranulares. La mezcla resultante se agitó y se removió durante un período de tiempo predeterminado, por ejemplo, 10 minutos. Después, se añadió lubricante y se mezcló durante un período de tiempo predeterminado, por ejemplo, 1 minuto.

#### Granulación por fusión

- 30 La aglomeración por fusión es un proceso mediante el que las partículas finas sólidas están unidas entre sí en aglomerados, mediante agitación, amasado, y estratificación, en presencia de un líquido aglutinante fundido. Los aglomerados secos se obtienen cuando el líquido aglutinante fundido se solidifica al enfriarse. Las principales ventajas del procedimiento son que no se utiliza disolvente ni agua en este proceso, por lo que el procedimiento es adecuado para moléculas que se disocian en el medio acuoso. Se necesitan menos etapas de procesamiento, por lo que se eliminan las etapas de secado que requieren mucho tiempo. Las formulaciones se prepararon utilizando un recipiente encamisado y dos aglutinantes fundibles hidrófilos diferentes, PEG 10.000 y PEG 4.000. Ambos aglutinantes fundibles se molieron usando un mezclador Kenwood, ya que son copos relativamente grandes. Se usaron dos métodos para añadir el aglutinante a la formulación:

Método A: El aglutinante se añadió directamente a las mezclas de formulación y se mezcló utilizando el mezclador de bajo cizallamiento (Kenwood) o el mezclador Turbula.

40 Las mezclas en polvo se prepararon del siguiente modo:

1. Las cantidades requeridas de principio activo y de excipientes se dispensaron en recipientes adecuados.
- 45 2. El principio activo se intercaló después entre el diluyente en un mezclador de alto cizallamiento (Kenwood) añadiendo en el siguiente orden: ácido ascórbico (la mitad), MgO (la mitad), SSG, picosulfato de sodio, aglutinante, simeticona, MgO (la mitad) y ácido ascórbico (la mitad).
- 50 3. Se mezcló durante 2 minutos a alta velocidad con el mezclador agitado/inclinado ocasionalmente.
4. Se transfirieron pequeñas porciones (40 g) de la mezcla en polvo en el recipiente encamisado precalentado a 62-65 °C y se mezcló con una espátula hasta que se formaron gránulos. Esto se repitió hasta que toda la mezcla en polvo estaba granulada.
- 55 5. Se vaciaron los gránulos en vasos precipitados de vidrio abiertos y se dejaron enfriar a temperatura ambiente durante la noche.
6. Se tamizaron, se pesaron y se añadieron, en consecuencia, los excipientes extragranulares.
- 60 7. Se mezclaron con un mezclador Turbula durante 10 min a 49 rpm.

8. Se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante solo 1 minuto a 49 rpm.

**Método B:** También se preparó un solo lote de la formulación preparada mediante granulación por fusión en caliente, profundiendo el aglutinante en el recipiente encamisado, para investigar el efecto del método de la preparación sobre las propiedades del flujo. Las otras etapas fueron como anteriormente.

Como el peso de carga teórico para la formulación de granulación por fusión fue mayor en comparación con la mezcla en polvo seco, se estimó que se requerirán formulaciones con una densidad compactada de 1,25-1,32 g/ml para la carga en tamaño de 0 o 0el. Se prepararon varias formulaciones en las que se investigaron diversos factores, tales como: el uso de diferentes cantidades y calidades de PEG, el uso de diferentes calidades de MgO, diferente tiempo de mezclado y diferente temperatura para el mezclado.

A medida que aumentaba la cantidad del aglutinante fundible, no se observó ningún cambio significativo en la densidad compactada. El valor más alto de densidad compactada se consigue para una formulación que contiene 10 % p/p de PEG10.000 mezclado durante 30 min a 65 °C. Los porcentajes inferiores a 10 % para el PEG pueden dar valores de densidad compactada ligeramente más altos para ayudar en el envasado. Las formulaciones preparadas con la misma composición, pero con una calidad diferente de MgO (granular y pesado) indicaron que se puede lograr un valor de densidad compactada más alto cuando se usa MgO granular. El índice de Carr estaba entre 13-21 %, lo que sugiere que se logró un buen flujo de polvo. Las formulaciones preparadas con diferente calidad de PEG dieron valores similares para la densidad compactada, pero aún no lo suficientemente elevados como para garantizar que el peso de carga diana se podría conseguir. Por lo general, todas las formulaciones preparadas mediante granulación por fusión en caliente tenían valores de densidad compactada menores que la formulación deseada, lo que sugiere que será difícil lograr el peso de carga diana en un tamaño de 0 o 0el.

Usando las herramientas de los comprimidos oblongos, se creó un comprimido. Se utilizaron diversas configuraciones de la máquina de formación de comprimidos, pero los comprimidos más pequeños preparados manualmente fueron de ~1,1 g (el peso diana era 860 mg/comprimido oblongo para 30 unidades requeridas). Por lo tanto, se decidió aumentar el peso de carga de los comprimidos oblongos y reducir el número de comprimidos oblongos requeridos para administrar las dosis diana (20 comprimidos oblongos en lugar de 30). Se produjeron una serie de comprimidos oblongos usando dos configuraciones diferentes de la máquina para obtener diferentes durezas y los datos indicaron que los comprimidos oblongos eran uniformes en cuanto al peso y a las dimensiones generales. Los comprimidos oblongos más blandos presentaron un tiempo de desintegración más prolongado de poco menos de 14 min. Por lo tanto, se necesitará más superdisgregante en la presente formulación para reducir el tiempo de desintegración. Además, los comprimidos oblongos también mostraron un cambio de color (efecto moteado), que podría ser debido a la degradación de uno de los excipientes durante la granulación o la formación de comprimidos.

#### *Compresión directa*

Se preparó una mezcla de formulación añadiendo ProSolv® Easy Tab (una mezcla disponible en el mercado que contiene MCC 102, SiO<sub>2</sub>, SSG y estearilfumarato de sodio) y simeticona adecuados para la compresión directa. El peso de carga teórico se aumentó para permitir la dosificación de 24 comprimidos oblongos. La formulación se optimizó adicionalmente añadiendo Klucel® a 5 %, Manitol y un mayor nivel de superdisgregante. Los comprimidos oblongos se produjeron en modo automático utilizando tres configuraciones diferentes y los resultados para la formación de comprimidos indicaron que los comprimidos oblongos producidos mediante compresión directa eran uniformes y que la dureza varía desde 25 N (los más blandos) hasta 78 N (los más duros), el aumento en el nivel de SSG redujo el tiempo de desintegración, y que los 3 tipos de comprimidos oblongos, con diversas durezas, fallaron en la prueba de friabilidad. Los resultados indicaron que la presente mezcla de formulación no era adecuada para la formación de comprimidos.

#### *Granulación en seco (doble compresión)*

En un proceso de granulación en seco, la mezcla en polvo se comprime sin el uso de calor y disolvente. Los dos procedimientos básicos son formar un material compacto por compresión y, después, moler el material compacto para obtener gránulos. Se utilizan dos métodos para la granulación en seco y la doble compresión es uno de estos métodos. El método más ampliamente utilizado es la compactación con rodillo. Granulación por doble compresión es el proceso de compresión de polvo seco de formulación de comprimido con una prensa para comprimidos que tiene una cavidad de troquel lo suficientemente grande en diámetro como para cargarlo rápidamente. Una vez que se producen las dobles compresiones, se reducen al tamaño de gránulo adecuado para la compresión final mediante trituración y tamizado o molienda. Las mezclas en polvo se prepararon del siguiente modo:

1. Las cantidades requeridas de principio activo y de excipientes se dispensaron en recipientes adecuados.
2. Se premezcló la simeticona con una porción de Avicel® en el mezclador de alto cizallamiento (Kenwood)

3. El principio activo se intercaló después entre los excipientes en el mezclador Turbula añadiendo, en el siguiente orden: ácido ascórbico (la mitad), MgO (la mitad), SSG, picosulfato de sodio, aglutinante, mezcla de simeticona/Avicel® del punto 2, MgO (la mitad) y ácido ascórbico (la mitad)

5 4. Se mezcló durante 10 min utilizando el mezclador Turbula a 49 rpm.

5. Se sometió a formación de comprimidos la mezcla de formulación usando herramientas planas redondas de 15 mm con el fin de obtener comprimidos blandos.

10 6. Se molieron los comprimidos en el mortero y pilón y se tamizaron a través de un tamiz de 600 µm. Se registró el peso.

7. Se añadieron en forma intercalada los gránulos y los excipientes extragranulares y se mezclaron en un mezclador Turbula durante 10 min a 49 rpm.

15 8. Se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante 1 minuto adicional a 49 rpm.

Los datos preliminares en las formulaciones indicaron que se necesitó una mayor cantidad de superdisgregante para ayudar a la desintegración. Por lo tanto, se fabricó una nueva formulación donde:

- 20 • La suspensión de simeticona se sustituyó con simeticona para la compresión directa para mejorar la uniformidad en la mezcla,
- 25 • Se reemplazó Avicel® PH-101 con la calidad PH-102 para mejorar potencialmente la compresibilidad del polvo y añadir el nivel aumentado de superdisgregante.

Se sometió a formación de comprimidos una formulación en modo automático usando 2 configuraciones diferentes de la máquina con el fin de producir comprimidos oblongos con 1000 mg de peso teórico (peso correspondiente a 30 comprimidos oblongos necesarios para la dosificación). También se produjeron los comprimidos oblongos con aumento de peso en la configuración más dura posible, con el fin de reducir el número de comprimidos oblongos requeridos para la administración. Los datos indicaron que:

- 35 • Los comprimidos oblongos generalmente eran uniformes y la dureza variaba de 61 N (los más blandos) a 99 N (los más duros).
- 40 • Los ensayos de friabilidad se realizaron para todos los tipos de comprimidos oblongos. Ambos conjuntos de comprimidos fallaron en el ensayo de friabilidad dado que los comprimidos oblongos se dividían en dos mitades (delaminado/protegido), lo que sugiere que los excipientes no se unen bien entre sí en las formulaciones investigadas).

Estos indicaron que se necesitaban excipientes de diferentes tipos y de niveles más altos adecuados para la compresión directa para ayudar en la formación de comprimidos.

#### Granulación en húmedo

45 La granulación en húmedo implica la adición de una solución líquida (con o sin aglutinante) a los polvos para formar una masa húmeda. Normalmente, se forman gránulos mediante la unión del polvo junto con la ayuda de un adhesivo. En la etapa de premezcla, los polvos que se granulan y el aglutinante en polvo se añaden y se mezclan antes de la introducción de la solución acuosa. En la etapa de agrupación, los componentes se agrupan hasta un punto final predeterminado. En la etapa de secado, la masa húmeda se seca hasta un punto final predeterminado, normalmente medido con un ensayo llamado loss on drying (pérdida en el secado - LOD). Después, los gránulos secos se muelen para reducir el tamaño de cualquier material apelmazado en una distribución de tamaño de partícula convencional. A continuación, se prepara la mezcla final añadiendo los excipientes extragranulares y se lubrica. Las mezclas se prepararon tal como sigue:

- 55 1. Las cantidades requeridas de principio activo y de excipientes se dispensaron en recipientes adecuados.
2. Se pesó agua desionizada en un recipiente separado.
- 60 3. Se colocaron todos los excipientes en el mezclador de alto cizallamiento y se mezclaron a alta velocidad durante 5 minutos.
4. Se añadió agua de forma gradual y se mezcló de forma continua hasta que se formaron los gránulos.
- 65 5. Se vaciaron los gránulos y se dispersaron finamente en una bandeja para que se secasen a temperatura ambiente (durante el fin de semana) o en el horno a ~35-40 °C.

6. Se realizó el análisis de humedad para evaluar el punto temporal final para el secado.

7. Se tamizaron, se pesaron y se añadieron, en consecuencia, los excipientes extragranulares y se mezclaron con el mezclador Turbula durante 10 min a 49 rpm. (el análisis granulométrico se realizó solamente para formulaciones optimizadas)

8. Se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante solo 1 minuto a 49 rpm.

Se comprimió manualmente una formulación usando una herramienta de comprimidos oblongos de 19x9 mm que usa tres configuraciones diferentes de la máquina para generar comprimidos oblongos con diferente dureza. Los comprimidos oblongos eran uniformes en peso y caracterización física, pero tenían un elevado tiempo de disgregación (más de 15 min para los comprimidos oblongos más blandos). Esto sugirió que se necesitaba aumentar el nivel de superdisgregante para reducir el tiempo de desintegración a menos de 15 minutos. Por lo tanto, se preparó una nueva formulación en la que la lactosa se sustituyó con manitol (debido a una posible reacción de Maillard entre el grupo NH del picosulfato de sodio y la lactosa) y se aumentó el nivel de superdisgregante (SSG) para mejorar la dureza y el tiempo de desintegración. Se produjeron comprimidos oblongos en modo automático usando tres configuraciones diferentes de la máquina y los resultados se muestran a continuación:

- Los comprimidos oblongos producidos eran uniformes en términos de peso y la dureza varía desde 64 N (el más blando) a 133 N (el más duro).
- El aumento en el nivel de SSG redujo el tiempo de desintegración.
- Los comprimidos oblongos más blandos fallaron en el ensayo de friabilidad. Las otras 2 configuraciones producen comprimidos oblongos que superaron tanto el ensayo de desintegración como el de la friabilidad. Los comprimidos compactos convencionales que pierden menos de 0,5 % a 1 % en peso se consideran aceptables.

Tras el éxito en la producción de comprimidos oblongos (con 1275 mg de peso teórico requerido para 30 comprimidos oblongos) con un buen perfil de disgregación, friabilidad y disolución, se produjeron nuevos comprimidos oblongos con mayor peso teórico (1593 mg) con el fin de reducir el número de comprimidos oblongos administrados (24 comprimidos oblongos/paciente). Se prepararon comprimidos oblongos que superaron tanto el ensayo de desintegración como el de friabilidad. Sin embargo, los comprimidos eran más espesos y potencialmente difíciles de tragar.

## Ejemplo 2

### *Estudios de estabilidad*

Se prepararon y se analizaron dos formulaciones, una mezcla en polvo seco cargada en tamaño 0el y una formulación preparada mediante granulación en húmedo como un comprimido oblongo.

#### Para el punto temporal inicial:

- El ensayo, la uniformidad del contenido y los resultados de disolución fueron variables para la mezcla seca cargada en la cápsula, lo que indica una mezcla no homogénea de picosulfato de sodio. El contenido de agua observado para la formulación de la cápsula fue mayor que para la formulación del comprimido.
- El ensayo, la uniformidad del contenido y los resultados de la disolución fueron coherentes para el comprimido de granulación en húmedo, lo que indica una mezcla homogénea del picosulfato de sodio. Tampoco se observaron impurezas en esta formulación.

#### Para T=1 mes

- El ensayo, la uniformidad del contenido y los resultados de la disolución permanecieron variables para la cápsula de mezcla seca, lo que indica una mezcla no homogénea del picosulfato de sodio. El contenido de agua observado había aumentado en comparación con el análisis inicial y permaneció más alto que para la formulación del comprimido.
- El ensayo, la uniformidad del contenido y los resultados de la disolución fueron coherentes y comparables con los datos iniciales, para el comprimido de granulación en húmedo, lo que indica una mezcla homogénea del picosulfato de sodio. El contenido en agua observado fue coherente en comparación con el análisis inicial y permaneció inferior al de la formulación de la cápsula. Además, hubo un aumento en las impurezas observadas.

Ambas formulaciones cambiaron de color a 40 °C/75 % de HR, incluso en T=2 semanas, lo que indica un proceso de degradación. Se creyó que el efecto de pardeamiento se debió a la degradación del ácido ascórbico en presencia de alta humedad y al calor.

- 5 Para confirmar qué combinación de ingredientes lleva a un cambio de color de las formulaciones, se prepararon varias mezclas binarias y terciarias de picosulfato sódico, ácido ascórbico y ácido cítrico con los excipientes individuales presentes en la formulación. Se añadieron componentes adicionales para investigar el efecto de añadir algunos estabilizantes a la formulación original para evitar el efecto de pardeamiento. Las muestras también se colocaron en tres tipos de recipientes, cerrados, abiertos y en botellas DUMA con desecante, para estudiar el efecto de la entrada de humedad.

### Ejemplo 3

#### Estudios de compatibilidad de excipientes

- 15 Se llevaron a cabo estudios de compatibilidad de excipientes con todos los excipientes frente a picosulfato de Na y ácido ascórbico. Se añadieron antioxidantes como el metabisulfito de Na, el bisulfito de Na y el sulfito de Na. Además, se llevó a cabo el estudio para determinar si el ácido cítrico ayudaba a estabilizar el cambio de color del ácido ascórbico. Las muestras se evaluaron en 1 semana, 2 semanas, 4 semanas y 8 semanas. La **Tabla 2** enumera los parámetros del estudio:

Tabla 2

| Excipientes                 | Picosulfato de Na | Ácido ascórbico | Ácido cítrico |
|-----------------------------|-------------------|-----------------|---------------|
|                             | 10:1              | 10:1            | 10:1          |
| Manitol                     | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Polvo de óxido de magnesio  | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Polvo de simeticona para DC | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Ácido ascórbico             | ✓                 |                 | ✓             |
| Glicolato sódico de almidón | ✓                 | ✓               | ✓             |
| PVPK30                      | ✓                 | ✓               | ✓             |
| HPMC                        | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Avicel PH101                | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Aerosil                     | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Estearato de Mg             | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Compritol 888ATO            | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Metabisulfito de Na         | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Bisulfito de Na             | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Sulfito de Na               | ✓                 | ✓               | ✓             |
| Ácido cítrico               | ✓                 | ✓               |               |
| Picosulfato de Na           |                   | ✓               | ✓             |

- 25 Mezclas terciarias con componentes (250 mg de MgO + 500 mg de AA + 25 mg de sulfitos (o 100 mg de ácidos))

MgO + ácido ascórbico + metasulfito de Na

MgO + ácido ascórbico + bisulfito de Na

- 30 MgO + ácido ascórbico + sulfito de Na

MgO + ácido ascórbico + ácido cítrico

- 35 MgO + ácido ascórbico + ácido tartárico

MgO + ascorbato de sodio + metasulfito de Na

MgO + ascorbato de sodio + bisulfito de Na

- 40 MgO + ascorbato de sodio + sulfito de Na

MgO + ascorbato de sodio + ácido cítrico

MgO + ascorbato de sodio + ácido tartárico

Mezclas cuaternarias con componentes ((250 mg de MgO + 500 mg de AA + 20 mg de NaP + 25 mg de sulfitos (o100 mg de ácidos))

MgO + picosulfato de Na + ácido ascórbico + metasulfito de Na

MgO + picosulfato de Na + ácido ascórbico + bisulfito de Na

MgO + picosulfato de Na + ácido ascórbico + sulfito de Na

MgO + picosulfato de Na + ácido ascórbico + ácido cítrico

MgO + picosulfato de Na + ácido ascórbico + ácido tartárico

Las mezclas binarias, terciarias y cuaternarias de API y los excipientes en diversas proporciones se prepararon de la siguiente manera:

1. Se pesó aproximadamente la cantidad requerida de excipiente en una bandeja para pesar.
2. Se añadió aproximadamente la mitad de la cantidad de excipiente en un recipiente.
3. Se pesó el API / ácido ascórbico / ácido cítrico en el recipiente.
4. Se mezcló manualmente la mezcla y, con la ayuda de la microespátula, se desintegró cualquier aglomerado.
5. Se mezcló la mezcla en un mezclador Turbula durante 15 minutos a 49 rpm.
6. Después del mezclado, se supuso que todas las muestras eran homogéneas y se dispensaron en recipientes adecuados, después, se colocaron en almacenamiento de estabilidad. Momentos de extracción: 1, 2, 4 y 8 semanas.

El estudio de compatibilidad de excipientes mostró que:

- Hasta las 8 semanas, las mezclas binarias con ácido ascórbico cambiaban de color en presencia de excipientes y estabilizantes que contenían cationes metálicos. También se observaron algunos cambios en los recipientes abiertos.
- No se observaron cambios en el color para mezclas binarias y terciarias cuando se mantuvieron en botellas DUMA con tapón desecante, lo que sugiere que el producto final tendrá que estar protegido contra la entrada de humedad.

El estudio de compatibilidad de excipientes de ácido ascórbico con diversos excipientes indicó que el ácido ascórbico se degrada en presencia de cationes metálicos (tales como:  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ). Como resultado, se realizaron dos cambios en la mezcla de formulación preparada mediante granulación en húmedo. En primer lugar, el glicolato sódico de almidón se sustituyó con crospovidona XE y, en segundo lugar, el estearato de magnesio se sustituyó con Compritol 888ATO. Además, se añadió Avicel® PH101 dividido en 50/50 en intragranular y extragranular.

#### Ejemplo 4

##### *Optimización de la mezcla de formulación granulada en húmedo*

Se llevaron a cabo estudios de optimización adicionales para la formulación granulada en húmedo. Para reducir la degradación del ácido ascórbico en presencia de cationes metálicos, algunos excipientes de la formulación que contienen cationes metálicos se reemplazaron con excipientes no metálicos. Además, y con vistas a minimizar adicionalmente la degradación del ácido ascórbico, se modificaron las etapas de granulación y se revisaron los efectos de tener un recubrimiento revisado.

Se prepararon tres formulaciones de granulación en húmedo, en donde se añadió Avicel i) en intragranular, ii) dividido en intragranular y extragranular y iii) solo en extragranular. Los tres lotes se prepararon de la siguiente manera:

1. Las cantidades requeridas de principio activo y de excipientes se dispensaron en recipientes adecuados.
2. Se pesó agua desionizada en un recipiente separado.
3. Se colocaron todos los excipientes en el mezclador de alto cizallamiento y se mezcló a alta velocidad durante 2 minutos.

4. Se añadió agua de forma gradual y se mezcló de forma continua hasta que se formaron los gránulos. Se registró la cantidad de agua usada y el tiempo de mezclado.

5. Se vaciaron los gránulos y se dispersaron finamente en una bandeja para que se secasen a temperatura ambiente (durante el fin de semana) o en el horno a ~35-40 °C.

6. Se realizó el análisis de humedad para evaluar el punto temporal final para el secado.

7. Se recolectaron aproximadamente 100 g de los gránulos secos y se realizó el análisis granulométrico.

8. Se añadieron, en consecuencia, los excipientes extragranulares y se mezclaron con un mezclador Turbula durante 10 min a 49 rpm.

El análisis granulométrico indicó que:

- Las formulaciones que contienen Avicel como excipiente intragranular (a 100 o 50 %) tienen un diámetro medio de partícula más pequeño en comparación con la formulación que no contiene Avicel intragranular. Esto sugiere que las formulaciones que contienen algo de Avicel intragranular son más adecuadas para estudios posteriores, ya que los gránulos más grandes podrían llevar a la segregación causada por la diferencia en el tamaño de partícula entre materiales en una mezcla a granel.

- Las propiedades de flujo del polvo indicaron que las tres formulaciones preparadas tuvieron buenas propiedades de flujo del polvo.

#### Ejemplo 5

##### Formulaciones

La Formulación A se preparó mediante granulación en húmedo a una escala de ~1,5 kg y se produjo un lote suficiente como para preparar entre 25 y 30 comprimidos, en donde todos los comprimidos combinados producen una dosis total de aproximadamente 30 mg de picosulfato de sodio, aproximadamente 7 g de óxido de magnesio, aproximadamente 15 g de ácido ascórbico y aproximadamente 100 mg de simeticona. La **Tabla 3** enumera los componentes de la Formulación A:

Tabla 3

| Componentes intragranulares                                                                                                                                    | Peso (mg)    | Peso (mg)       | Peso/unidad    | % en p/p      | Peso (g)       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|----------------|---------------|----------------|
| Manitol                                                                                                                                                        | 7200         | 7200,00         | 240,00         | 18,82         | 301,17         |
| Gránulos de óxido de magnesio                                                                                                                                  | 7000         | 7000,00         | 233,33         | 18,30         | 292,81         |
| Picosulfato de sodio(micronizado)                                                                                                                              | 30           | 31,17           | 1,04           | 0,08          | 1,30           |
| Simeticona para DC                                                                                                                                             | 100          | 147,71          | 4,92           | 0,39          | 6,18           |
| Crospovidona                                                                                                                                                   | 940          | 940,00          | 31,33          | 2,46          | 39,32          |
| PVP K30                                                                                                                                                        | 1800         | 1800,00         | 60,00          | 4,71          | 75,29          |
| Celulosa microcristalina a 50 % (Avicel® PH101)                                                                                                                | 1893         | 1893,00         | 63,10          | 4,95          | 79,18          |
| Los constituyentes anteriores se granularon y se secaron y se tamizaron después y se añadió, en consecuencia, lo siguiente: <b>Componentes extragranulares</b> |              |                 |                |               |                |
| Celulosa microcristalina a 50 % (Avicel® PH101)                                                                                                                | 1893         | 1893,00         | 63,10          | 4,95          | 79,18          |
| Ácido ascórbico                                                                                                                                                | 15000        | 15151,52        | 505,05         | 39,61         | 633,78         |
| Crospovidona                                                                                                                                                   | 940          | 940,00          | 31,33          | 2,46          | 39,32          |
| Aerosil®                                                                                                                                                       | 105          | 105,00          | 3,50           | 0,27          | 4,39           |
| Los constituyentes anteriores se granularon y se secaron y se tamizaron después y se añadió, en consecuencia, lo siguiente:                                    |              |                 |                |               |                |
| Compritol® 888ATO                                                                                                                                              | 1149         | 1149,00         | 38,30          | 3,00          | 48,06          |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                                                   | <b>38157</b> | <b>38250,40</b> | <b>1275,01</b> | <b>100,00</b> | <b>1600,00</b> |

El diámetro de partículas medio para los gránulos intragranulares de Formulación A fue de 289 micrómetros.

La Formulación B se preparó mediante granulación en húmedo a una escala de ~1,5 kg, produciendo 5 lotes suficientes para preparar entre 25 y 30 comprimidos, en donde todos los comprimidos combinados producen una dosis total de aproximadamente 30 mg de picosulfato de sodio, aproximadamente 7 g de óxido de magnesio, aproximadamente 15 g de ácido ascórbico y aproximadamente 100 mg de simeticona. La **Tabla 4** enumera los componentes de la Formulación B:

Tabla 4

| <b>Componentes intragranulares</b>                                                                                                                             | <b>Peso(mg)</b> | <b>Peso (mg)</b> | <b>Peso/unidad</b> | <b>% en p/p</b> | <b>Peso (g)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Manitol                                                                                                                                                        | 6314,5          | 6314,50          | 210,48             | 16,51           | 247,63          |
| Gránulos de óxido de magnesio                                                                                                                                  | 7000            | 7000,00          | 233,33             | 18,30           | 274,51          |
| Picosulfato de sodio(micronizado)                                                                                                                              | 30              | 31,17            | 1,04               | 0,08            | 1,22            |
| Simeticona para DC                                                                                                                                             | 100             | 147,71           | 4,92               | 0,39            | 5,79            |
| Crospovidona                                                                                                                                                   | 1925            | 1925,00          | 64,17              | 5,03            | 75,49           |
| PVP K30                                                                                                                                                        | 1100            | 1100,00          | 36,67              | 2,88            | 43,14           |
| Celulosa microcristalina a 50 %<br>(Avicel® PH101)                                                                                                             | 1700            | 1700,00          | 56,67              | 4,44            | 66,67           |
| Los constituyentes anteriores se granularon y se secaron y se tamizaron después y se añadió, en consecuencia, lo siguiente: <b>Componentes extragranulares</b> |                 |                  |                    |                 |                 |
| Celulosa microcristalina a 50 %<br>(Avicel® PH101)                                                                                                             | 1700            | 1700,00          | 56,67              | 4,44            | 66,67           |
| Ácido ascórbico                                                                                                                                                | 15000           | 15151,52         | 505,05             | 39,61           | 594,18          |
| Crospovidona                                                                                                                                                   | 1925            | 1925,00          | 64,17              | 5,03            | 75,49           |
| Aerosil®                                                                                                                                                       | 105             | 105,00           | 3,50               | 0,27            | 4,12            |
| Los constituyentes anteriores se granularon y se secaron y se tamizaron después y se añadió, en consecuencia, lo siguiente:                                    |                 |                  |                    |                 |                 |
| Compritel® 888ATO                                                                                                                                              | 1150            | 1150,00          | 38,33              | 3,01            | 45,10           |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                                                   | <b>38157</b>    | <b>38249,90</b>  | <b>1275,00</b>     | <b>100,00</b>   | <b>1500,00</b>  |

El diámetro medio de partícula de los gránulos intragranulares de la Formulación B fue 175 micrómetros.

Se descubrió que la mezcla y la uniformidad de contenido de lotes de Formulación A sin recubrimiento eran coherentes y con un alto nivel, véase la **Tabla 5** a continuación.

Tabla 5

| Comprimidos sin recubrimiento |              |                           |
|-------------------------------|--------------|---------------------------|
| Uniformidad de la mezcla      |              | Uniformidad del contenido |
| Lote                          | % del ensayo | % del ensayo              |
| Mín                           | 83,41        | 86,74                     |
| Máx                           | 108,61       | 100,42                    |
| Promedio                      | 90,71        | 91,44                     |
| D.T.                          | 7,95         | 4,62                      |
| % de RSD                      | 8,77         | 5,05                      |

El aspecto de los comprimidos inicialmente era suave, de color liso en todos los lados y libre de cualquier mancha. Se realizaron estudios adicionales para comparar los comprimidos sin recubrimiento de la Formulación A con los comprimidos recubiertos. Las características de los comprimidos de los lotes de Formulación A sin recubrimiento se proporcionan, a continuación, en la **Tabla 6**:

Tabla 6

*Comprimidos sin recubrimiento*

| Comprimido | Peso (g) | Longitud (mm) | Espesor (mm) | Anchura (mm) | Dureza (N) | Ensayo de friabilidad | Tiempo de desintegración |
|------------|----------|---------------|--------------|--------------|------------|-----------------------|--------------------------|
| Promedio   | 1,28     | 19,24         | 6,83         | 9,12         | 106,40     | PASA (0,16 %)         | PASA (5 – 6 MIN)         |
| Desviación | 0,01     | 0,09          | 0,06         | 0,01         | 2,15       |                       |                          |
| % de RSD   | 0,74     | 0,49          | 0,86         | 0,15         | 2,02       |                       |                          |

Se prepararon muestras adicionales de Formulación A usando diferentes recubrimientos y parámetros de recubrimiento. Los ejemplos de los recubrimientos usados en los estudios se enumeran en la **Tabla 7**:

Tabla 7

| Tipo de recubrimiento       | Composición química de la capa de recubrimiento                 | Concentración de la solución de recubrimiento | Parámetros de recubrimiento    | Ganancia de peso de recubrimiento |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Opadry® AMB de color blanco | PVA, TiO <sub>2</sub> , talco, lecitina (soja), goma de xantano | 20 % p/p                                      | Tiempo 37 min<br>Temp 46-50 °C | 4,85 % p/p                        |
| Opadry® II transparente     | PVA, polietilenglicol, talco                                    | 20 % p/p                                      | Tiempo 19 min<br>Temp 46-50 °C | 4,62 % p/p                        |

Las formulaciones recubiertas de la Formulaci3n A fueron:

5 Formulaci3n recubierta (i)=Formulaci3n A recubierta usando Opadry® AMB de color blanco y almacenada a 25 °C/60 % de HR;

10 Formulaci3n recubierta (ii) = Formulaci3n A recubierta usando Opadry® AMB de color blanco y almacenada a 40 °C/75 % de HR

Formulaci3n recubierta (iii) = Formulaci3n A recubierta usando Opadry® II transparente a 40 °C/75 % de HR.

15 Se llev3 a cabo un estudio de estabilidad de los comprimidos recubiertos y se observaron los siguientes resultados:

**Aspecto del comprimido inicialmente y despu3s de 4 semanas.**

A) Aspecto inicial:

20 Formulaci3n recubierta (i)  
oblonga, suave, de color blanco liso en ambos lados, libre de manchas

25 Formulaci3n recubierta (ii)  
oblonga, suave, de color blanco liso en ambos lados, libre de manchas

30 Formulaci3n recubierta (iii)  
sin ensayo

B) Aspecto a las 4 semanas:

35 Formulaci3n recubierta (i)  
oblonga, suave, de color blanco liso en ambos lados, libre de manchas

40 Formulaci3n recubierta (ii)  
oblonga, suave, de color blanco liso en ambos lados, libre de manchas

45 Formulaci3n recubierta (iii)  
oblonga, suave, de color amarillo p3lido en ambos lados

**Contenido de humedad de los comprimidos despu3s de 4 semanas.**

50 La **Tabla 8** muestra el % de contenido en agua por Karl Fischer (T=4 semanas) para tres lotes diferentes de cada una de las formulaciones recubiertas (i), (ii) y (iii).

Tabla 8

| Lote  | Formulaci3n recubierta(i) | Formulaci3n recubierta(ii) | Formulaci3n recubierta(iii) |
|-------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 1     | 6,01                      | 7,08                       | 6,15                        |
| 2     | 6,52                      | 6,87                       | 6,11                        |
| 3     | 5,94                      | 6,96                       | 6,34                        |
| Media | 6,15                      | 6,97                       | 6,20                        |

La **Tabla 9** muestra el contenido de humedad por Karl Fischer (datos comparativos del % promedio del contenido de agua de cada formulación recubierta en T = 0, 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas y 16 semanas).

Tabla 9

| Formulación | Inicial | 2 semanas | 4 semanas | 8 semanas | 12 semanas | 16 semanas |
|-------------|---------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| (i)         | 7,67    | 7,78      | 6,15      | 6,60      | 6,48       | 6,49       |
| (ii)        | 7,67    | 7,60      | 6,97      | 6,59      | 6,76       | 7,68       |

#### Liberación del fármaco

Las formulaciones (i) y (ii) se ensayaron adicionalmente para la liberación del fármaco de picosulfato de sodio a lo largo del tiempo. La **Tabla 10** enumera los parámetros de disolución

Tabla 10

| Parámetros de disolución |                                                         |
|--------------------------|---------------------------------------------------------|
| Medio                    | SLS (Laurilsulfato de sodio) al 1 % en agua desionizada |
| RPM                      | 100 (150 de 60 a 90 minutos)                            |
| Temperatura del baño     | 37,5 ± 0,5 °C                                           |
| Volumen                  | 500 ml                                                  |
| Aparato                  | USP-II (palas)                                          |
| Puntos temporales        | 0, 10, 20, 30, 45, 60 y 90 min                          |

El porcentaje de liberación de fármaco de picosulfato de sodio en las formulaciones (i) y (ii) a lo largo del tiempo se muestra en la **Fig. 1** y en la **Fig. 2**.

#### Sumario

A las 16 semanas, no hubo cambio en el aspecto físico de los comprimidos de formulación (ii) en comparación con las muestras iniciales. Tampoco se observó una variación significativa en el nivel de humedad desde las muestras iniciales a las muestras de 16 semanas.

Los datos de disolución demostraron que se logró el 80 % de liberación de fármacos después de 30 minutos para el comprimido de la formulación (i).

Se observó un retraso en la liberación de picosulfato de sodio para la formulación (ii), es decir, cuando se mantuvo a 40 °C a 75 % de HR.

La formulación de la presente descripción proporciona una forma de comprimido estable sin signos de degradación a las 16 semanas y que administra un perfil óptimo de liberación del fármaco.

Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden realizar numerosas variaciones y/o modificaciones en las realizaciones descritas anteriormente, sin abandonar el ámbito general amplio de la presente descripción. Por lo tanto, las presentes realizaciones se deben considerar en todos los aspectos como ilustrativas y no restrictivas. Posteriormente, los expertos en la técnica pueden realizar diversas alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras actualmente inesperadas o imprevistas en la misma, que también deben incluirse para estar abarcadas en las siguientes reivindicaciones.

# REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar una formulación de dosificación sólida que comprende:
  - 5 (i) granular en húmedo al menos un agente evacuante osmótico, al menos un antiácido, y un primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una fracción intragranular, en donde el al menos un agente evacuante osmótico es picosulfato de sodio, y en donde el al menos un antiácido es óxido de magnesio;
  - 10 (ii) mezclar la fracción intragranular obtenida de la etapa (i) con elementos de una fracción extragranular que comprende uno o más ácidos orgánicos, un elemento lubricante no metálico, y un segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el al menos un ácido orgánico es ácido ascórbico, y en donde el agente lubricante no metálico es un éster de ácido graso; y en donde se puede incluir un disgregante, que es povidona reticulada; y
  - 15 (iii) comprimir la mezcla obtenida de la etapa (ii) en comprimidos.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el picosulfato de sodio es picosulfato de sodio micronizado.
- 20 3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la fracción intragranular comprende aproximadamente 50 % del peso total de la formulación, y en donde la fracción extragranular comprende aproximadamente 50 % del peso total de la formulación.
- 25 4. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable o el segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable incluye al menos uno de un aglutinante, un diluyente, un agente estabilizante, un disgregante, un agente antiespumante o un antiadherente.
- 30 5. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable incluye una primera cantidad de un diluyente, y el segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable incluye una segunda cantidad del mismo diluyente de manera que el diluyente en la formulación esté dividido uniformemente entre la fracción intragranular y la fracción extragranular.
- 35 6. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el al menos un componente del agente evacuante osmótico de la fracción intragranular comprende hasta 1 % del peso total de la formulación; o en donde el al menos un componente antiácido de la fracción intragranular comprende hasta 20 % del peso total de la formulación.
- 40 7. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable comprende hasta 30 % del peso total de la formulación; o en donde el segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable comprende hasta 10 % del peso total de la formulación.
- 45 8. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el uno o más ácidos orgánicos de la fracción extragranular comprenden hasta 40 % del peso total de la formulación; o en donde el elemento lubricante no metálico de la fracción extragranular comprende hasta 3 % del peso total de la formulación.
- 50 9. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que además comprende:
  - (iv) recubrir los comprimidos.
- 55 10. Una formulación de dosificación sólida que comprende:  
una fracción intragranular entremezclada con una fracción extragranular,  
en donde la fracción intragranular incluye gránulos que comprenden al menos un agente evacuante osmótico, al menos un antiácido, y un primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable; y  
60 en donde la fracción extragranular incluye uno o más ácidos orgánicos, un elemento lubricante no metálico, y un segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable;  
en donde el al menos un agente evacuante osmótico es picosulfato de sodio;  
65 en donde el al menos un antiácido es óxido de magnesio;

en donde el al menos un ácido orgánico es ácido ascórbico; en donde el agente lubricante no metálico es un éster de ácido graso;

y en donde se puede incluir un disgregante, que es povidona reticulada.

11. La formulación de la reivindicación 10, en donde el picosulfato de sodio es picosulfato de sodio micronizado.

12. La formulación de la reivindicación 10 u 11, en donde la fracción intragranular comprende aproximadamente 50 % del peso total de la formulación, y en donde la fracción extragranular comprende aproximadamente 50 % del peso total de la formulación.

13. La formulación de la reivindicación 10 u 11, en donde el primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable o el segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable incluye al menos uno de un aglutinante, un diluyente, un agente estabilizante, un disgregante, un agente antiespumante o un antiadherente; o

en donde el primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable incluye una primera cantidad de un diluyente, y el segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable incluye una segunda cantidad del mismo diluyente de manera que el diluyente en la formulación se divide de manera uniforme entre la fracción intragranular y la fracción extragranular, opcionalmente, en donde el diluyente se selecciona de uno o una combinación de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina o sorbitol.

14. La formulación de la reivindicación 10 u 11 que está en forma de un comprimido, una cápsula, una pastilla para chupar, una píldora; o un comprimido, cápsula, pastilla para chupar o píldora de dos capas.

15. Un comprimido para su uso en un método para evacuar un colon de un paciente,

en donde el comprimido incluye una fracción intragranular entremezclada con una fracción extragranular,

en donde la fracción intragranular incluye gránulos que comprenden picosulfato de sodio, óxido de magnesio, simeticona, y un primer componente de excipiente farmacéuticamente aceptable,

en donde la fracción extragranular incluye ácido ascórbico y un segundo componente de excipiente farmacéuticamente aceptable, y

en donde el método comprende administrar al paciente por vía oral, dentro de un marco temporal de 24 horas, entre 25 y 30 comprimidos con un líquido para producir una dosis total de aproximadamente 30 mg de picosulfato de sodio, aproximadamente 7 g de óxido de magnesio, aproximadamente 15 g de ácido ascórbico, y aproximadamente 100 mg de simeticona.

16. Una formulación de dosificación sólida según la reivindicación 10 u 11, para su uso en un método para evacuar un colon de un paciente.

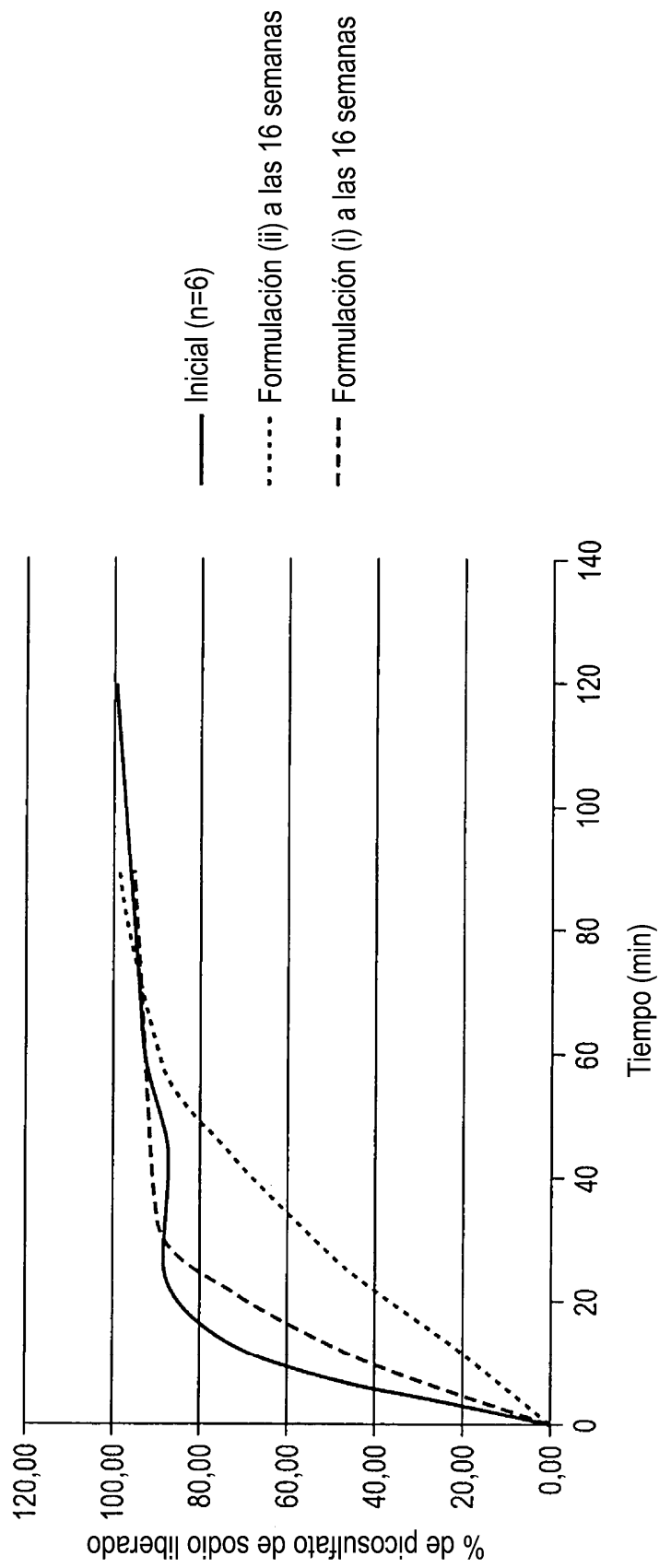


FIG. 1

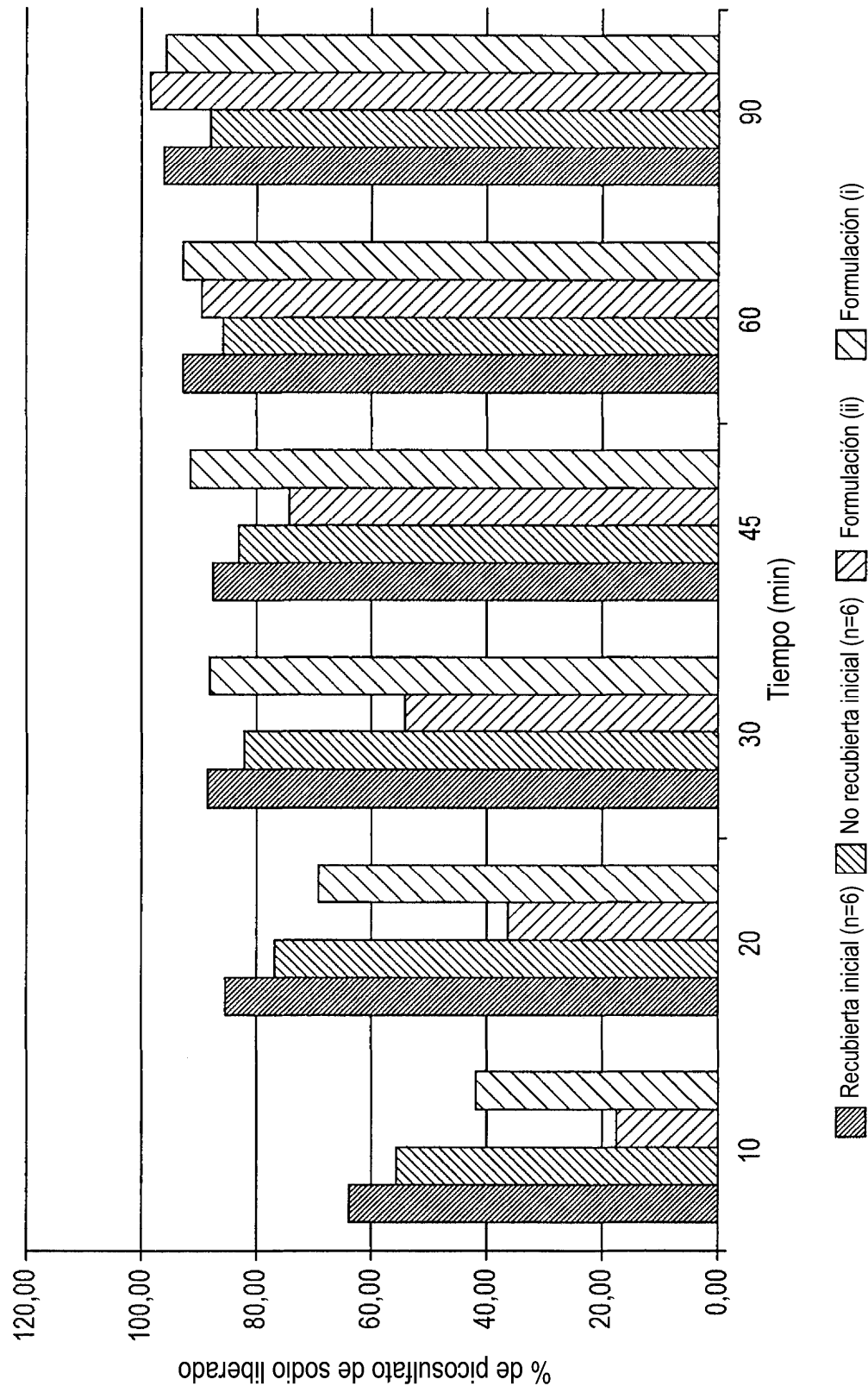


FIG. 2