

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 626**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2009 PCT/EP2009/003676**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09152921**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2009 E 09765501 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2293774**

54 Título: **Combinación de poliol compresible directamente**

30 Prioridad:

20.06.2008 EP 08011231
11.08.2008 EP 08014288

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HAMM, WALTER;
KLEINWAECHTER, DANIELA y
MODELMOG, GUENTER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 720 626 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

Combinación de poliol compresible directamente

5 La presente invención se refiere a la fabricación de un novedoso material de soporte para la fabricación de formulaciones de comprimidos que contienen principios activos y/o saborizantes, así como el uso de este novedoso material de soporte, el cual es compresible directamente y consiste en una combinación de poliol. Además, la presente invención incluye comprimidos que tienen principio activo, fabricados a partir de este material de soporte.

Estado de la técnica

Los comprimidos son fármacos sólidos de dosificación individual, que son manufacturados en prensas para comprimidos, bajo presión de moldeo a partir de polvos o granulados.

10 Muchos principios activos pueden ser llevados a comprimidos. Algunos de estos principios activos pueden ser transformados en comprimidos directamente, es decir sin otro procesamiento del polvo o mezcla de polvo (formación directa de comprimido), mientras la mayoría de principios activos tienen que ser comprimidos primero en la etapa intermedia de un granulado hasta los comprimidos. Como norma, aparte del verdadero principio activo se incorporan agentes auxiliares adicionales, para mejorar tanto el comportamiento de la mezcla que va a ser transformada en comprimido, como también ajustar a los requerimientos de aplicación deseados las propiedades de los comprimidos fabricados.

20 Se entiende por transformación directa en comprimido a la compresión del polvo de principio activo o mezcla de principio activo, con o sin adición de sustancias auxiliares, sin otro tratamiento previo, hasta dar comprimidos. Ella es ejecutada con ello de manera simple y barata a escala industrial. Sin embargo, sólo pocas sustancias exhiben las propiedades necesarias para ser transformadas directamente en comprimido. En particular, frecuentemente la fluidez del material de relleno o materiales de soporte que van a ser usados y en particular la fuerza de unión entre las partículas de la mezcla, no están en el intervalo deseado. Mientras la fluidez contribuye a una dosificación homogénea durante la formación del comprimido, las fuerzas de unión son responsables por la dureza del comprimido y resistencia a la abrasión que se van a alcanzar a través de la compresión.

25 Como adiciones adecuadas, que mejoran las propiedades de fluidez, se conocen entre otros dióxido de silicio altamente disperso y talco. El dióxido de silicio posee una elevada superficie específica y puede tomar hasta 40% de agua, sin perder su fluidez.

A su vez, los agentes aglutinantes y de pulverización (agentes de desintegración) mejoran la compresión hasta comprimidos durables y la posterior desintegración de los comprimidos en el tracto gastrointestinal:

30 La adición de celulosa, en particular de celulosa microcristalina o celulosa microfina, conduce a comprimidos resistentes a la ruptura, pero deterioran las propiedades de fluidez de la mezcla de polvo usada. Mediante el poder de hinchamiento de la celulosa en polvo se alcanza un corto tiempo de desintegración. Otros aglutinantes adecuados para la fabricación de comprimidos son los derivados de celulosa HPMC y HPC, así como la polivinilpirrolidona (PVP - colidona). Al respecto, es un aglutinante en húmedo muy efectivo. Entre los aglutinantes en seco, que pueden ser usados para la granulación, sin adición de agua, se cuentan a su vez las variantes HPC, así como las copovidonas.

En la práctica, es deseable para el experto tener que usar tan poco como sea posible de estas sustancias auxiliares adicionales de formación de comprimidos y, a pesar de ello, alcanzar buenos resultados de formación de comprimido.

40 Así, desde hace tiempo se conoce el uso de polioles individualmente o en mezcla adecuados para la fabricación de formulaciones de comprimidos. De acuerdo con el método que haya sido usado para fabricar estos materiales de soporte en forma seca en polvo, después de la mezcla con los principios activos farmacéuticos se obtienen comprimidos mediante compresión directa. Las etapas de granulación en húmedo o en seco son por ello superfluas.

45 En el grupo de los polioles utilizables para este propósito se cuentan los sustitutos de azúcar, como sorbitol, manitol, xilitol, isomaltol, maltitol y lactitol.

50 En el documento US 5,158,789 A (Duross James W) se describen por ejemplo composiciones de poliol para la fabricación de comprimidos o gomas de mascar, que son obtenidos mediante cristalización de producto en fundido. Para ello se secan previamente en cada caso sorbitol y xilitol, de modo que preferiblemente exhiben un contenido de agua inferior a 3 %, preferiblemente inferior a 1 %, y bajo agitación son fundidos, enfriados y dado el caso de comprimidos mutuamente, en diferentes relaciones en peso en el intervalo de 75:25 a 99:1 en el producto fundido, en un procedimiento elaborado. El producto obtenido es a continuación molido y dado el caso tamizado. En la

fusión debe cuidarse que no se ajuste una temperatura alta, puesto que en este caso se dificulta la cristalización. Además, durante la cristalización debe cuidarse al máximo posible que el producto no entre en contacto con humedad del ambiente, para mantener bajo el contenido de humedad del producto.

5 Los polioles mencionados anteriormente muestran buenas propiedades en esta relación, cuando previamente han sido sometidos de manera particular a un secado por atomización de una solución acuosa, o dado el paso después de ocurrido el secado por atomización o por coatomización son sometidos a una subsiguiente granulación en lecho fluido hasta una determinada humedad residual. En los documentos EP 0738 252 B1, o en DE 44 39858 A1, o EP 0904059 B1 se describe por ejemplo la fabricación de tales calidades de poliol secados por atomización. En el documento EP 0738 252 B1 (también divulgado en el correspondiente documento DE 4439 858 A1 (patente de Merck GmbH)) se describen composiciones de poliol secadas por atomización, en las que se seca por atomización sorbitol en combinación con uno o dos otros polioles. Aquí puede estar presente una relación de sorbitol a xilitol en un intervalo de 50:50 a 99:1, en particular entre 65:35 a 98:2. Preferiblemente las composiciones descritas de poliol consisten en hasta 65 a 94 partes (o %) de sorbitol y uno o dos otros poliol(es), en los que en la composición se permite un contenido inferior a 10 % en peso de manitol. La variación de la relación de sorbitol a xilitol o de sorbitol a xilitol y otro poliol puede ocurrir también por consiguiente en un intervalo muy amplio.

20 Por el contrario, en el documento DE 196 15 418 (patente de Merck GmbH) se describe una composición que consiste en por lo menos hasta 80 % en peso de un poliol no higroscópico. Preferiblemente se seca por coatomización o se granula por coatomización manitol como poliol no higroscópico con otro poliol y dado el caso un aglutinante, para mejorar capacidad de formación de comprimido y capacidad de aglutinación del manitol y para obtener un material de soporte alternativo al sorbitol, que simultáneamente exhiba una higroscopicidad más baja que la del sorbitol.

25 Mientras el manitol, lactitol, isomaltol y xilitol son usualmente poco higroscópicos, y muestran un mal comportamiento de formación de comprimido, lo cual es perceptible en más baja dureza de los comprimidos, coberturas y elevada abrasión de los comprimidos, sin embargo en su uso se logran elevadas durezas de comprimidos, cuando son secados por atomización o coatomización de manera adecuada.

30 Es una desventaja de estas calidades de poliol secados por atomización o coatomización, que para la estructura de núcleo obtenida muestran una densidad aparente relativamente baja. Por ejemplo, se encontró que un correspondiente material de soporte después del secado por atomización, exhibe sólo una densidad aparente de aproximadamente 35 g/100 ml y por aplicación en particular de mayores fuerzas de presión en las instalaciones corrientes de formación de comprimidos, solo puede ser comprimido con peso relativamente menor hasta dar comprimidos. De este modo, se comprime por ejemplo un material con tal densidad aparente baja sólo hasta comprimidos redondos (para un diámetro de comprimido de 11 mm) con un peso de aproximadamente 400 mg en lugar de aquéllos con un peso estipulado de 500 mg. Esto tiene como desventaja también que por uso de un material de soporte así, se dosifican mal los principios activos. Con ello, estos materiales de soporte con correspondientes mezclas físicas consistentes en sorbitol y xilitol, no son comparables.

Alcance

40 Por ello, es objetivo de la presente invención poner a disposición un procedimiento, mediante el cual se obtenga una matriz de comprimido, que debido a sus propiedades galénicas es adecuada para la formación directa de comprimidos y al respecto dispone de una densidad aparente suficientemente alta. Otro objetivo consiste en poner a disposición una mezcla de partida que pueda ser transformada en comprimido, para formulaciones de comprimidos que contienen principio activo, que tenga tan poco como sea posible o no contenga agentes auxiliares de formación de comprimidos, y que ya a fuerzas de compresión relativamente bajas suministren comprimidos con elevada dureza. Simultáneamente, es deseable fabricar comprimidos correspondientes, cuyos tiempos de disolución sean tan cortos como sea posible, aunque no estén presentes aglutinantes y agentes de pulverización (agentes de desintegración), y cuyo sabor sea además agradablemente dulce y refrescante.

Solución del objetivo

50 El objetivo de la presente invención es logrado mediante la preparación de una combinación que puede ser comprimida directamente, como material de soporte para la fabricación de formulaciones de comprimidos que contienen principio activo y/o saborizantes, que consisten en una mezcla de sorbitol y xilitol en la relación en peso de 7:3, obtenida mediante granulación por coatomización o cosecado por atomización continuos con un contenido de agua < 1 % en peso. Este material secado por coatomización o granulado por coatomización se distingue preferiblemente porque posee una densidad aparente de 0,39 - 0,43 g/ml, un ángulo de fluidez de 32,9 - 35,5° y una densidad de masa apisonada de 0,52 - 0,57g/ml. Además, preferiblemente exhibe una superficie específica de acuerdo con el procedimiento BET en el intervalo de 1,01 - 1,16 m²/g. Por lo menos 88 % en peso de este material exhibe una distribución de núcleo del diámetro de partícula en el intervalo de 50 - 500 µm, en lo cual la fracción con diámetros <50µm y > 500 µm totaliza en cada caso menos de 6 % en peso. La distribución de tamaño de partícula

ES 2 720 626 T3

de este material es determinada mediante cribado en seco en una torre de cribado con un diámetro de criba de 200 mm, usando cribas con tamaño de malla de criba de 1000, 710, 500, 315, 200, 100, 50 y 32 μm y en los que se criban 38 - 40 g de cantidad de sustancia por 30 minutos con una amplitud de 1 mm en el intervalo de 5 segundos.

5 Un correspondiente material de soporte con esta distribución de tamaño de partícula exhibe además una densidad aparente en el intervalo de 0,39 - 0,43 g/ml (de acuerdo con DIN EN ISO 60), un ángulo de amontonamiento o ángulo de tendencia a la fluidez de 32,9 - 35,5° (de acuerdo con DIN ISO 4324) y una densidad de masa apisonada de 0,52 - 0,57 g/ml (de acuerdo con DIN EN ISO 787-11:1995).

10 En particular la distribución de tamaño de núcleo de este material de soporte de acuerdo con la invención puede ser suministrada de modo que 13 - 15 % en peso del granulado exhibe un diámetro de partícula en el intervalo de 50 a 100 μm , 13 - 15 % en peso del granulado exhibe un diámetro de partícula en el intervalo de 100 - 200 μm , 15 - 23 % en peso del granulado exhibe un diámetro de partícula en el intervalo de 200 - 315 μm y 46 - 50 % en peso del granulado exhibe un diámetro de partícula en el intervalo de 315 - 500 μm , en los que la fracción <50 μm y la fracción > 500 μm es en cada caso menor a 6 % en peso.

15 El material de soporte de acuerdo con la invención es preferiblemente comprimible hasta comprimidos con un peso de 500 mg y un diámetro de 11 mm (máquina de formación de comprimidos instrumentada: KORSCH EK 0-DMS). Cuando se comprime hasta comprimidos con una fuerza de compresión de 5 kN, preferiblemente se obtienen productos con una dureza de mínimo 200 N.

20 Para una fuerza de compresión de 10 kN se obtiene una dureza de comprimidos de preferiblemente por lo menos 340 N, en los que los comprimidos fabricados exhiben un tiempo de desintegración de máximo 350 segundos. Por consiguiente son objetivo de la presente invención preferiblemente materiales de soporte correspondientes con la composición de sorbitol y xilitol mencionada anteriormente, en la relación en peso de 7:3 con un contenido de agua < 1 % en peso y una superficie BET de 1,01 - 1,16 m^2/g (de acuerdo con DIN ISO 9277), así como comprimidos fabricados a partir de este material de soporte u otras formulaciones farmacéuticas con o sin principio activo.

25 Se encontró ahora que estas propiedades deseadas son alcanzadas mediante la granulación por coatomización en lecho fluido o el secado por coatomización, de una combinación consistente en particular en 7 partes en peso de sorbitol y 3 partes en peso de xilitol. Mediante este procedimiento de coatomización se obtiene un material que ya a bajas fuerzas de compresión suministra comprimidos con dureza particularmente alta. Las durezas alcanzadas son claramente más altas que las de materiales consistentes en mezclas físicas simples de componentes individuales - incluso en combinaciones de xilitol con sorbitol DC que se puede comprimir muy bien. Simultáneamente, este material granulado por coatomización o secado por coatomización de acuerdo con la invención muestra, para durezas comparables de comprimido, todavía propiedades de desintegración suficientemente rápida. La fracción de xilitol causa además, debido a su dulzor elevado y su efecto refrescante elevado respecto a sorbitol, una agradable sensación de sabor en la cavidad bucal.

35 En particular, se encontró que mediante la granulación por coatomización en lecho fluido de una mezcla así de sorbitol /xilitol, se obtiene un granulado con diámetros de partícula en el intervalo de 50 a 500 μm , que respecto a materiales corrientes coatomizados, exhibe una densidad aparente más alta. De este modo, mediante coatomización de una solución de sorbitol /xilitol, en la que los dos polioles estaban presentes en una relación en peso de 7:3, se obtuvo un material con una densidad aparente aumentada de 0,39 - 0,43 g/ml. Además, este material exhibe un ángulo de tendencia a la fluidez de 35,5-32,9° y una densidad de masa apisonada de 0,52 - 40 0,57g/ml. El material así obtenido se deja comprimir, respecto a materiales con menor densidad aparente, hasta dar comprimidos con un peso mayor para dimensiones de comprimido constantes.

45 Los materiales con una correspondiente densidad aparente aumentada pueden ser obtenidos mediante un modo de operar ajustado de la instalación, directamente de la granulación por coatomización en el lecho fluido (modo de operación continua) o del secado por coatomización en una torre de secado por atomización. Sin embargo, para el ajuste de la densidad aparente del material en polvo obtenido, el cual exhibe una fracción muy alta de partículas con un diámetro de partícula mayor a 500 μm o de material de núcleo grande con un diámetro de >1000 μm , también es posible cribar y separar la fracción de partículas con diámetros de partícula en el intervalo de <500 μm y de este modo obtener un material con una densidad aparente adecuada aumentada, lo cual a su vez hace posible fabricar comprimidos con el peso aumentado deseado - también para mayores fuerzas de compresión. Además, estos comprimidos exhiben también durezas más elevadas que los comprimidos a base de mezclas físicas de sorbitol DC y xilitol y se disuelven rápidamente en la boca, aunque no habían sido añadidos de aglutinante o agente de desintegración.

55 Los materiales granulados mediante coatomización en el lecho fluido o mediante secado por coatomización muestran, respecto a correspondientes mezclas físicas compuestas de los componentes individuales, sobre un amplio intervalo de fuerza de compresión y dureza de comprimido, una fuerza de compresión/perfil de dureza claramente mejorados. Simultáneamente, los comprimidos fabricados con estos materiales muestran un

comportamiento de disolución relativamente bueno, y concretamente sin adición de agentes de desintegración, en comparación con comprimidos fabricados a partir de mezclas físicas correspondientes de tipos de xilitol en forma de polvo y cristalinos disponibles en el mercado (C*Xylidex CR 16056, Xylisorb 90, Xylitab 300 y Xylisorb 300) con el sorbitol DC Parteck SI 150 o Parteck SI 400 per se muy bien comprimible, que puede ser comprado.

- 5 Con el granulado de sorbitol /xilitol de acuerdo con la invención es ahora posible para el galeno ejecutar rápidamente el desarrollo de formulaciones para chupar, para masticar y de comprimidos de desintegración oral de alto valor cualitativo. Mediante las muy buenas propiedades de formación directa de comprimidos se modela además de manera simple y económica la producción industrial.

- 10 La fabricación del granulado de acuerdo con la invención puede ocurrir de forma de por sí conocida por el experto, en una instalación de granulación por atomización común en el comercio. Preferiblemente la fabricación ocurre en una instalación con lecho fluido, para el secado adicional del material y retorno del polvo mediante una forma continua de operación. Las instalaciones correspondientes son conocidas por los expertos, como por ejemplo de los documentos EP 1 453 781 B1 y EP 1 319 644 B1 o de WO 00/76650 A1. Tales instalaciones permiten al experto ajustar de manera focalizada el tamaño deseado de grano, mediante el ajuste focalizado del lecho de polvo, de la corriente de gas, de la conducción de la temperatura y dado el caso atomización adicional de solución adicional de partida, así como de un retorno controlado de producto de material fino. En los documentos EP 0738 252 B1 o EP 0904059 B1 se encuentran instalaciones simples.

La fabricación del material granulado por atomización, con un contenido de sorbitol y xilitol en la relación en peso 7:3 puede ocurrir mediante

- 20 a) alimentación conjunta en una primera etapa de un medio líquido, gas de atomización, y dado el caso material en polvo colocado previamente o retornado y aire caliente,
- b) caída del producto en polvo formado en un lecho turbulento o lecho fluido, recuperación, fluidización y nuevo transporte y dado el caso
- c) atomización, secado en una o varias etapas de granulación con otro medio líquido
- 25 d) y conducción en el lecho fluido en dirección de la instalación de dosificación de polvo, de la cual a partir de dado el caso
- e) una cantidad parcial de material en polvo, retorna al proceso
- y
- f) suministro del granulado seco a la instalación de dosificación de polvo y descarga de la instalación.

- 30 Mediante un ajuste focalizado de la corriente de gas suministrada desde abajo al lecho fluido, es posible separar tanto partículas de polvo más grandes y pesadas, como también partículas más pequeñas y livianas, de la corriente deseada de producto y retornarlas al proceso mediante el retorno de polvo. Al respecto, en una variante particular de este procedimiento puede desintegrarse material en polvo antes del retorno, mediante lo cual se ajusta y puede regularse el tamaño de grano obtenido. Para la óptima conducción del proceso es con ello posible fabricar material
- 35 granulado por coatomización con un diámetro de partícula en el intervalo de 50 a 500 µm.

De otro modo, es posible en una etapa subsiguiente separar mediante cribado del producto obtenido el denominado grano superior e inferior, con tamaño de partícula muy bajo como también muy alto.

- 40 Como gas de atomización, de soporte y caliente puede usarse aire o un gas inerte elegido de entre el grupo de N₂ y CO₂. El gas es conducido preferiblemente al circuito, en lo cual mediante filtro o en especial con ayuda de filtros dinámicos es liberado de partículas, se seca en el condensador y se alimenta nuevamente a las boquillas de atomización o se calienta y se introduce en el lecho fluido.

- 45 De acuerdo con la invención, como material de partida se usa preferiblemente una mezcla de poliol de sorbitol y xilitol en la relación en peso de 7:3. Este material de partida es usado como solución acuosa al 30 - 50% y es atomizado en la instalación con una temperatura en el intervalo de 60 a 95 °C. Preferiblemente se usa una solución al 35 - 45%. De modo particular preferiblemente se calienta la solución, antes de la atomización, a una temperatura en el intervalo de 70 a 85 °C, en particular de 75 a 80°C.

- 50 De acuerdo con la invención, en diferentes sitios de la instalación pueden usarse soluciones con diferentes concentraciones de material de partida. De este modo, ha probado ser práctico alimentar boquillas de atomización por encima del lecho fluido en dirección de la descarga de producto, con soluciones con concentraciones de material de partida más altas que a las boquillas de atomización que se encuentran al comienzo del lecho fluido. Por ello, al final del lecho fluido puede usarse una solución con una concentración de material de partida de

aproximadamente 60 % en peso, referida a la solución total, mientras la boquilla de dos sustancias con retorno de polvo es operada preferiblemente con una solución acuosa de aproximadamente 30 - 50%. De este modo puede influirse una vez más en las propiedades del producto en el sentido deseado, en lo cual en esta forma de operar se siguen de manera exacta los parámetros de la instalación.

5 Mediante variación de los parámetros, presión de atomización, cantidad de líquido, cantidad de polvo retornado, corriente de aire caliente y temperatura del aire caliente, se ajusta de manera focalizada el tamaño de partícula en el intervalo entre 50 y 500 μm . Las condiciones de secado son elegidas de modo que el contenido de agua del producto retirado es <1 % en peso.

10 Para la realización de la granulación por coatomización, para obtener un producto consistente, pueden ajustarse de la siguiente forma los parámetros de operación de una instalación que trabaja de modo continuo, en la cual se encuentra un sistema de boquillas de atomización por encima de un lecho fluido, en el cual el producto formado es suministrado para el secado adicional y dado el caso la granulación adicional para una ruta determinada, mediante una corriente de aire que se sopla desde abajo:

15 La presión de atomización de la boquilla de dos sustancias es ajustada en el intervalo de 2 - 4 bar. Preferiblemente se trabaja en el intervalo de 2,5 a 3,5 bar. La cantidad de gas caliente suministrado a la boquilla de dos sustancias es regulada de modo que se alimenta aproximadamente 1,5 a 3 $\text{m}^3/(\text{h kg de solución})$ con una temperatura de aproximadamente 80 a 110 °C. Se halló que para más elevado suministro de gas caliente, se obtiene una mejor calidad de producto, cuando se trabaja con temperatura más baja.

20 De acuerdo con la invención, el retorno de polvo es ajustado de modo que ocurre un retorno de sólidos en el intervalo de 0,2 - 2,0 kg de sólidos/(h kg de solución). Preferiblemente se trabaja en el intervalo de 0,5 a 1,5 kg de sólidos/(h kg de solución). El proceso es diseñado de modo particularmente conveniente, cuando el retorno de sólidos está en el intervalo de 0,5 a 1,0 kg de sólidos/(h kg de solución).

25 Para la ejecución del procedimiento tiene que alimentarse aire calentado previamente a la instalación. Se alcanzan buenos resultados cuando el aire suministrado a la instalación es calentado previamente a una temperatura en el intervalo de 45 - 120 °C. Es conveniente para el proceso de acuerdo con la invención, cuando el suministro de aire exhibe una temperatura en el intervalo de 65 a 110 °C. De modo particular es ventajoso para la formación de un producto homogéneo con buenas propiedades de formación de comprimido, cuando la temperatura del aire suministrado está en el intervalo de 70 a 100 °C.

30 La cantidad de aire suministrado es regulada de acuerdo con la invención, de modo que se alimenta a la instalación 1000 - 2000 m^3/m^2 por hora, en particular 1200 a 1700 m^3/m^2 por hora.

En unión con el resto de los parámetros ajustados, están presentes de modo particular condiciones convenientes de procedimiento, cuando la corriente del aire es conducida a la instalación, de modo que la temperatura del aire de escape es ajustada en el intervalo de 30 - 50 °C.

35 Además, se ha enfatizado como conveniente regular las condiciones de procedimiento de modo que la cantidad de polvo que se encuentra en el lecho turbulento o fluido es ajustada a una cantidad de lecho de 50 - 150 kg/m^2 de lecho. De modo particular es conveniente cuando la cantidad de lecho está en el intervalo de 80 - 120 kg/m^2 de lecho.

Se encontró también que el proceso es controlado en particular mediante el retorno focalizado de una parte del polvo formado, con tamaño de partícula elegido.

40 En particular puede ocurrir un retorno de polvo, tanto mediante retiro del polvo directamente del lecho fluido, o del lecho turbulento como también mediante retorno de una fracción de polvo muy fino, que surge en el empaque, es decir homogenización del tamaño de partícula mediante cribado y empaque del producto fabricado.

45 Además, la fabricación de los productos de acuerdo con la invención puede ocurrir también mediante secado por coatomización, en torres de secado de construcción simple, como se habían usado en los documentos EP 0738 252 B1 o EP 0904059 B1 y DE 32 45 170, y en las cuales la unidad de atomización se encuentra directamente sobre el lecho fluido. Sin embargo, al respecto es esencial que mediante el secado por coatomización pueda constituirse un grano suficientemente grande. Para ello, es ventajoso cuando el secado por coatomización ocurre en presencia de producto retornado y de este modo puede establecerse un granulado constituido de manera ventajosa, con tamaño de grano correspondiente y un grano constituido por cristal fino. Para obtener esta estructura
50 de grano en instalaciones constituidas de manera simple, el secado por atomización tiene que ser ejecutado a temperaturas relativamente bajas, en el cual el aire es conducido preferiblemente en corriente contraria. Además, tiene que garantizarse un tiempo de residencia en el lecho fluido suficientemente largo, de modo que pueda retirarse del producto suficiente humedad; la humedad residual del producto listo debería ser < 1 % en peso. El uso de una boquilla de dos sustancias, que permite introducir el polvo retornado directamente en la zona de

atomización, hace posible además fabricar los productos de acuerdo con la invención en una torre de secado con subsiguiente lecho fluido, cuando las corrientes de gas, producto y solución son ajustadas mutuamente de modo óptimo, para el control adecuado de temperatura y presión.

5 La fabricación del granulado secado por atomización con un contenido de sorbitol y xilitol en la relación en peso 7:3 puede ocurrir en aquella torre de atomización en la cual se seca por atomización por ejemplo una solución acuosa al 40% de sorbitol / xilitol a una temperatura de entrada del aire de secado de 120 - 180°C, en la cual se incorpora simultáneamente polvo retornado del sorbitol /xilitol 7:3 coatomizado, y la temperatura de salida de la corriente de gas y producto está en 60 - 70°C. Al comienzo del proceso de atomización, en caso que no esté disponible sorbitol /xilitol 7:3 coatomizado de atomizaciones precedentes, para el retorno a la estabilización del proceso se usa una
10 mezcla física de sorbitol en polvo con xilitol en polvo en la relación en peso 7:3. La relación de solución de atomización alimentada (referida a la sustancia sólida en la solución), retorno de polvo alimentado y la cantidad retirada de producto listo por unidad de tiempo es preferiblemente aproximadamente la relación de 1:2:1. Las condiciones de atomización - en particular la cantidad de aire y la relación de temperatura de aire de entrada/aire de escape - son ajustadas de modo que el contenido de agua en el producto final no supera 1 % en peso.

15 Como ya se mencionó anteriormente, en la compresión de los materiales de soporte de acuerdo con la invención (máquina instrumentada para fabricar comprimidos: KORSCH EK 0-DMS) para una fuerza de compresión de 5 kN se alcanzan muy buenas durezas de comprimido, que claramente son superiores a 200N, pero que para una fuerza de compresión de 10 kN son elevadas todavía a >340N. Con ello, en un ámbito preferido de fuerza de compresión que debería ser garantizado para el más alto cuidado posible de la herramienta y la máquina de formación de
20 comprimidos, el material muestra ya muy buenas propiedades de unión. La muy buena estabilidad mecánica de los productos fabricados - medida como friabilidad - garantiza una manipulación segura de las pellas obtenidas. Simultáneamente, los tiempos de desintegración de los comprimidos así fabricados determinados mediante ensayos son, en comparación con aquellos fabricados a partir de las mezclas físicas, elevados de manera sólo no esencial o son comparables y esto para durezas de comprimido simultáneamente claramente mayores. También,
25 mediante la elección adecuada de los parámetros ajustados durante la granulación por coatomización, es posible ajustar la distribución de tamaño de partícula del material de soporte, de modo que se ajusta un tiempo deseado de desintegración. Como se ve por ejemplo en las tablas reproducidas a continuación, los productos con una distribución de tamaño de partícula ligeramente modificada exhiben después de la compresión con la misma fuerza de compresión, diferentes tiempos de desintegración. De modo correspondiente, el material de acuerdo con la
30 invención es notablemente adecuado para la fabricación de formulaciones en procesos de formación directa de comprimidos. En particular es adecuado para la fabricación de formulaciones de comprimidos para comprimidos que liberan principios activos rápidamente en la cavidad bucal.

La presente descripción hace posible para el experto aplicar de manera comprensiva la invención. Por ello, también sin otras realizaciones se asume que un experto puede usar la descripción anterior en el alcance más amplio.

35 Para posibles ambigüedades, se entiende de por sí que se usan las publicaciones y literatura de patentes citadas. De modo correspondiente, estos documentos son válidos como parte de la divulgación de la presente descripción.

Para el mejor entendimiento y para la aclaración de la invención, se dan a continuación dos ejemplos, que están en el marco del ámbito de protección de la presente invención. Los ejemplos sirven también para la ilustración de posibles variantes. Debido a la validez general del principio de la invención descrito, sin embargo los ejemplos no
40 son adecuados para reducir el ámbito de protección del presente documento, sólo a éstos.

Además, el experto entiende de por sí que tanto en los ejemplos dados como también en el resto de la descripción, las cantidades de componentes presentes en las composiciones totalizan en la suma siempre sólo 100 % en peso o molar, referido a la composición total y no pueden salir de allí, aunque a partir de los ámbitos de porcentaje indicados pudieran tenerse como resultado valores más altos. En tanto no se indique de otro modo, por ello los
45 datos de % son válidos como % en peso o molar, con excepción de los resultados que son desplegados en datos de volumen.

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

Ejemplos

50 En un secador por atomización o en un granulador de lecho fluido como se describen en el documento EP 1 453 781 B1, se transforma en una forma de granulado una solución de 8 partes de agua y 4 partes de sólidos (consistentes en 70 % en peso de sorbitol y 30 % en peso de xilitol). Puesto que el material tiende de por sí a adherirse, mediante el retorno de sólidos se mejora la facilidad de procesamiento y también se desplazan el espectro de grano al intervalo deseado. En tanto esto sea necesario, la fracción óptima de grano es ajustada mediante un proceso de cribado subsiguiente. Mediante el ajuste focalizado de la fracción óptima de grano, pueden
55 ajustarse adicionalmente la densidad aparente y la densidad de masa apisonada.

ES 2 720 626 T3

Para la caracterización del material se aplican los siguientes procedimientos analíticos:

- densidad aparente: de acuerdo con DIN EN ISO 60
- densidad de masa apisonada: de acuerdo con DIN EN ISO 787-11: 1995
- ángulo de amontonamiento: de acuerdo con DIN ISO 4324
- 5 - distribución de tamaño de partícula:
 - cribado en seco sobre torre de cribado de la compañía Retsch (Alemania) AS 200 control, g, ; diámetro de criba: 200 mm; tamaño de malla de criba: 1000, 710, 500, 315, 200, 100, 50 y 32 µm; cantidad de sustancias para el cribado: 38-40g; tiempo de cribado: 30 minutos; amplitud: 1mm; intervalo: 5 segundos; ejecución de acuerdo con los datos del fabricante (<http://www.retsch.com/de/>)
- 10 - prueba de formación de comprimidos:

A 495 g del material al cual se van a evaluar sus propiedades de formación de comprimidos, se añaden 5g de Parateck LUB MST (estearato de magnesio vegetal) EMPROVE exp PhEur, BP, JP, NF, FCC Art.Nr. 1.00663 (MERCK KGaA, Alemania) - el estearato de magnesio es previamente colocado previamente sobre una criba de 250µm - y mezclado por 5 minutos en un recipiente cerrado de acero inoxidable [volumen del recipiente:
- 15 aproximadamente 2 litros, altura: aproximadamente 19,5 cm, diámetro: aproximadamente 12 cm (exterior)] sobre un mezclador de bamboleo de laboratorio (Turbula, compañía Willy A. Bachofen (Suiza). La compresión hasta comprimidos de 500 mg (sello de 11 mm, redondos, planos, con facetas) ocurre en una máquina instrumentada excéntrica de formación de comprimidos Korsch EK 0-DMS (compañía KORSCH, Alemania) con el sistema de valoración Catman 5.0 de la compañía Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM (Alemania).
- 20 Para cada fuerza de compresión aplicada (5, 10, 20 y 30 kN; en cada caso +/- 10%) se fabrican por lo menos 100 comprimidos para la evaluación de los índices galénicos.
 - Dureza de comprimidos, diámetro y altura: Erweka TBH 30 MD; compañía Erweka (Alemania); datos promedio de en cada caso 20 mediciones de comprimidos por fuerza de compresión.
 - Abrasión de comprimidos: aparato de prueba de friabilidad de la compañía Erweka (Alemania); parámetros del aparato y realización de las mediciones de acuerdo con Ph Eur 5ª entrega "Friabilidad de comprimidos no recubiertos".
 - Masa de comprimidos: valor promedio de la pesada de 20 comprimidos; balanza: Mettler AT 201 compañía Mettler (Alemania).
 - Desintegración de comprimidos: aparato automatizado de prueba de comprimidos disi 4 de la compañía Biomation (Alemania); medio: agua desmineralizada a 37°C; parámetros del aparato y realización de acuerdo con Ph Eur 5ª edición "tiempo de desintegración de comprimidos y cápsulas".
 - Superficie BET: evaluación y ejecución de acuerdo con la literatura "BET Surface Area by Nitrogen Absorption", S. Brunauer et al. (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1938) así como DIN ISO 9277; aparato: ASAP 2420 compañía Micromeritics Instrument Corporation (USA); procedimiento volumétrico; nitrógeno; peso de aproximadamente 3g +/- 5% con preparación de muestras (calentamiento 3,0°C/min. hasta la temperatura objetivo 50°C): 10 horas/50°C

La manipulación, almacenamiento, nuevo procesamiento y prueba de los granulados y las pellas ocurre a temperaturas de 20 - 25 °C y humedades relativas de 20-40%

Caracterización: xilitol / sorbitol 3:7 cogranulado (2 ejemplos)

	Producto de acuerdo con la invención (1er ejemplo)	Producto de acuerdo con la invención (2º ejemplo)
Densidad aparente	0,39g/ml	0,43g/ml
Ángulo de tendencia a la fluidez	35,5°	32,9°

ES 2 720 626 T3

	Producto de acuerdo con la invención (1er ejemplo)		Producto de acuerdo con la invención (2º ejemplo)	
Densidad de masa apisonada	0,52g/ml		0,57g/ml	
Contenido de agua	0,90 % en peso		0,87% en peso	
Superficie BET	1,01m ² /g		1,16 m ² /g	
Distribución de partícula (% en peso)	<32µm:	0	<32µm:	0,12
	32-50µm:	2,72	32-50µm:	5,47
	50-100µm:	13,53	50-100µm:	14,31
	100-200µm:	13,32	100-200µm:	13,70
	200-315 µm:	22,97	200-315 µm:	15,95
	315-500µm:	46,33	315-500µm:	49,44
	>500µm:	1,13	>500µm:	1,01

Datos de formación de comprimido: xilitol / sorbitol cogranulado en la relación en peso de 3:7 (2 ejemplos) en comparación con las mezclas físicas de C*Xylidex CR 16056 (Cerestar) o Xylisorb 90 (Roquette Freres) con sorbitol DC Parteck SI 150 o 400 (Merck KGaA) en la relación en peso de 3:7 (xilitol/sorbitol)

Producto	Fuerza de compresión	Dureza de comprimido	Friabilidad	Desintegración
	[kN]	[N]	[% en peso]	[seg]
Producto de acuerdo con la invención	5	264	0,09	338
	10	369	0,09	332
1er ejemplo	20	389	0,13	319
	30	399	0,14	465
Producto de acuerdo con la invención	5	244	0,11	233
	10	352	0,11	265
2º ejemplo	20	345	0,10	252
	30	394	0,12	536
Mezcla física: C*Xylidex CR	5	108	0,25	239

ES 2 720 626 T3

Producto	Fuerza de compresión	Dureza de comprimido	Friabilidad	Desintegración
	[kN]	[N]	[% en peso]	[seg]
16056/Parteck SI150 3:7	10	177	0,14	249
	20	205	0,14	284
	30	208	0,15	290
Mezcla física: C*Xylidex CR 16056/ Parteck SI400 3:7	5	83	0,49	167
	10	165	0,21	253
	20	216	0,17	246
	30	225	0,15	268
Mezcla física: Xylisorb 90/ Parteck SI150 3:7	5	110	0,30	143
	10	205	0,14	286
	20	232	0,13	239
	30	215	0,19	320
Mezcla física: Xylisorb 90/ Parteck SI400 3:7	5	85	0,71	208
	10	213	0,25	337
	20	213	0,26	331
	30	220	0,21	330

Datos de formación de comprimidos: xilitol / sorbitol 3:7 cogranulado (2 ejemplos) en comparación con mezclas físicas de Xylitab 300 (Danisco) o Xylisorb 300 (Roquette Freres) con sorbitol DC Parteck SI 150 y SI 400 (Merck KGaA) en cada caso en la relación en peso de 3:7 (xilitol/sorbitol)

Producto	Fuerza de compresión [kN]	Dureza de comprimido [N]	Friabilidad [% en peso]	Desintegración [seg]
Producto de acuerdo con la invención	5	264	0,09	338
	10	369	0,09	332
1er ejemplo	20	389	0,13	319
	30	399	0,14	465
Producto de acuerdo	5	244	0,11	233

ES 2 720 626 T3

Producto	Fuerza de compresión [kN]	Dureza de comprimido [N]	Friabilidad [% en peso]	Desintegración [seg]
con la invención	10	352	0,11	265
2º ejemplo	20	345	0,10	252
	30	394	0,12	536
Mezcla física: Xylitab 300/ Parteck SI150 3:7	5	121	1,23	140
	10	187	0,10	279
	20	241	0,13	315
	30	264	0,15	343
Mezcla física: Xylitab 300/ Parteck SI400 3:7	5	78	0,69	159
	10	159	0,27	330
	20	228	0,18	290
	30	242	0,15	279
Mezcla física Xylisorb 300/ Parteck SI150 3:7	5	129	0,30	204
	10	193	0,18	236
	20	236	0,15	262
	30	224	0,15	265
Mezcla física: Xylisorb 300/ Parteck SI400 3:7	5	72	0,85	225
	10	145	0,35	285
	20	215	0,24	227
	30	236	0,21	252

5 Ya para una fuerza de compresión de 5 kN se alcanzan muy buenas durezas de comprimido, que son claramente mayores a 200N, que sin embargo para una fuerza de compresión de 10 kN aumentan una vez más a >340N. Con ello, en un intervalo preferido de fuerza de compresión el material muestra, para el mayor cuidado posible de la herramienta y máquina de formación de comprimidos, ya muy buenas propiedades de unión. La muy buena estabilidad mecánica - medida como friabilidad -garantiza una manipulación segura de las pellas. Simultáneamente, los tiempos de desintegración en comparación con comprimidos fabricados a partir de mezclas físicas, aumentan sólo de modo no esencial o son comparables y esto para durezas de comprimido simultáneamente claramente mayores. Por ello, el material de acuerdo con la invención es notablemente adecuado para la fabricación de formulaciones en procesos de formación directa de comprimidos, en particular sin embargo también para comprimidos que liberan principios activos rápidamente en la cavidad bucal.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Material de soporte para la fabricación de formulaciones de comprimidos que tienen principios activos y/o saborizantes, que consisten en una mezcla de sorbitol /xilitol secada por coatomización o granulada de modo continuo por coatomización, con un contenido de agua < 1 % en peso, en el que la relación en peso de sorbitol a xilitol es de 7:3 y por lo menos 88 % en peso del material exhibe un diámetro de partícula en el intervalo de 50 - 500 μm , y en el que la fracción con diámetros <50 μm y > 500 μm es en cada caso menor a 6 % en peso, teniendo como condición que la distribución de tamaño de partícula ha sido determinada mediante cribado en seco sobre una torre de cribado con un diámetro de criba de 200 mm, usando cribas con tamaño de malla de criba de 1000, 710, 500, 315, 200, 100, 50 y 32 μm , y en el que se han cribado 38 - 40 g de cantidad de sustancia por 30 minutos con una amplitud de 1 mm en el intervalo de 5 segundos.
- 10 2. Material de soporte de acuerdo con la reivindicación 1 con una densidad aparente de 0,39 - 0,43 g/ml (de acuerdo con DIN EN ISO 60), que exhibe un ángulo de amontonamiento o ángulo de tendencia al flujo de 32,9 - 35,5° (de acuerdo con DIN ISO 4324) y una densidad de masa apisonada de 0,52 - 0,57 g/ml (de acuerdo con DIN EN ISO 787-11:1995).
- 15 3. Material de soporte de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque 13 - 15 % en peso del granulado exhibe un diámetro de partícula en el intervalo de 50 a 100 μm , 13 - 15 % en peso del granulado exhibe un diámetro de partícula en el intervalo de 100-200 μm , 15 - 23 % en peso del granulado exhibe un diámetro de partícula en el intervalo de 200 - 315 μm y 46 - 50 % en peso del granulado exhibe un diámetro de partícula en el intervalo de 315 - 500 μm , en el que la fracción <50 μm y la fracción > 500 μm es en cada caso menor a 6 % en peso.
- 20 4. Material de soporte que puede ser comprimido directamente de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3 con una superficie BET de 1,01 - 1,16 m^2/g (de acuerdo con DIN ISO 9277).
- 25 5. Comprimido, fabricado a partir de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se comprime una cantidad de material de soporte con un peso de 500 mg hasta dar un comprimido con un diámetro de 11 mm, en el que mediante una fuerza de compresión de 5 kN se genera un comprimido con una dureza de por lo menos 200 N y un tiempo de desintegración de máximo 350 segundos.
- 30 6. Comprimido de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque mediante una fuerza de compresión de 10 kN se genera un comprimido con una dureza de por lo menos 340 N y un tiempo de desintegración de máximo 350 segundos.
- 35 7. Comprimidos u otras formulaciones farmacéuticas con o sin principio activo, fabricados usando un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 3.
8. Formulaciones de comprimidos que tienen principios activos y/o saborizantes, fabricados usando un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 3.
9. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 3 para la fabricación de formulaciones de comprimidos, que contienen vitaminas, sustancias minerales, elementos traza, componentes de alimentos funcionales.
10. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 3 para la fabricación de formulaciones de comprimidos, que contienen componentes vegetales y extractos vegetales.
- 40 11. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 3 para la fabricación de formulaciones de comprimidos, que contienen colorantes sintéticos y naturales, saborizantes naturales e idénticos a los naturales y otras sustancias que dan sabor como por ejemplo edulcorantes del grupo de Aspartame, sacarina, Acesulfame K, neohesperidina DC, sucralosa; taumatina y estevioside, o aromas frutales, aromas a menta, mentol, ácidos frutales del grupo de ácido cítrico y ácido tartárico o extractos vegetales que dan sabor.
- 45 12. Uso de un material de soporte de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 3 para la fabricación de formulaciones de comprimidos, que contienen sustancias con efecto farmacológico como por ejemplo antiácidos, antiinfecciosos, también para la acción local en el espacio bucal y la faringe, analgésicos incluyendo opioides, antialérgicos, antieméticos, antidiarreicos.