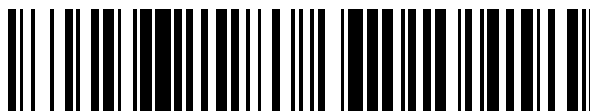


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 659**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61J 3/10** (2006.01)  
**C09D 139/06** (2006.01)  
**C09J 139/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014** **PCT/US2014/024934**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014** **WO14165241**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 14779334 (3)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019** **EP 2968580**

54 Título: **Composición de polímero revestida con sílice co-procesada**

30 Prioridad:

**12.03.2013 US 201361777604 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.01.2020**

73 Titular/es:

**HERCULES LLC (100.0%)**  
**500 Hercules Road**  
**Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**TEWARI, DIVYA;**  
**TITOVA, YEVGENIYA, A.;**  
**BEISSNER, BRAD y**  
**DURIG, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 738 659 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**

Composición de polímero revestida con sílice co-procesada

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición de excipiente co-procesada y a un método para su producción. La presente invención se refiere en particular a un excipiente co-procesado que comprende un polímero derivado de celulosa y un agente de co-procesamiento desaglomerado.

**10 Antecedentes de la invención**

Los excipientes en polvo suelen presentar un comportamiento de flujo y compactación insuficiente. Se han utilizado diversas técnicas, como granulación en húmedo, secado por pulverización, mecanofusión y molienda para mejorar el comportamiento de flujo y compactación.

Los derivados de celulosa son importantes derivados de polisacárido. Su uso está muy extendido en diversas aplicaciones industriales, por ejemplo, en higiene personal, farmacéutica, agricultura, construcción y energía. Una de las aplicaciones importantes de los polímeros de celulosa, en particular, los derivados de celulosa hidrosolubles, es su incorporación como excipientes en formas farmacéuticas de liberación sostenida. Las formas farmacéuticas de liberación sostenida están diseñadas para liberar un fármaco a una velocidad predeterminada con el fin de mantener una concentración de fármaco constante durante un período de tiempo específico con un mínimo de efectos secundarios. Esto se puede conseguir a través de diversas formulaciones, incluyendo una matriz de polímero en formas farmacéuticas. Las formas farmacéuticas de liberación sostenida mantienen los niveles terapéuticos del medicamento en suero y reducen al mínimo los efectos de dosis de fármaco pérdidas causadas por la falta de observancia por parte del paciente.

La patente estadounidense No. 4.734.285 asignada para Dow Chemical Company divulga comprimidos sólidos de liberación retardada de una composición terapéuticamente activa y un proceso para preparar dicha composición. Están presentes partículas finas que pueden pasar un tamiz de malla 100 (tamaño de malla 140 micrómetros) y, preferentemente, un tamiz de malla 140 (tamaño de malla 105 micrómetros) de composición de éter hidroxipropil metil celulosa como excipiente en el comprimido sólido. Estas partículas finas tienen un tamaño muy pequeño y presentan unas propiedades de flujo insuficientes. El flujo de partícula insuficiente puede conllevar la consolidación del lecho de polvo en el equipo de procesamiento, como por ejemplo el recipiente de almacenamiento y las tolvas de alimentación de prensado de comprimidos. Los problemas pueden incluir una mayor inconsistencia del peso del comprimido o la resistencia al triturado del comprimido de un comprimido a otro, así como una inconsistencia en la cantidad de ingredientes activos que se incorporan en cada una de las formas farmacéuticas.

La patente internacional WO2004/022601 asignada para JRS Pharma LP y la patente estadounidense No. 5.585.115 asignada para Edward H. Mendell Co., Inc. divulgan una mezcla de celulosa microcristalina aglomerada que contiene dióxido de silicio, con el objeto de tener una mejor compresibilidad. La divulgación señala que el dióxido de silicio es un componente crítico para mejorar la compresibilidad. El proceso en dos etapas descrito incluye granulación por pulverización seguido de granulación en húmedo. Los gránulos preparados en este proceso se secan además utilizando calor, lo cual no es ventajoso. Sin embargo, la granulación supone tiempo y se suma al coste del proceso debido a la pérdida de tiempo, la mayor mano de obra, el consumo de energía y el equipo adicional requerido.

Dentro de la técnica se conocen varios procesos para secar-moler en húmedo derivados de celulosa, tal como se describe en las solicitudes de patente GB 2262527A; EP 0 824 107 A2; EP-B 0 370 447 (equivalente de la patente estadounidense No. 4.979.681); EP 1 127 895 A1 (equivalente de la patente estadounidense No. 6.509.461); EP 0 954 536 A1 (equivalente de la patente estadounidense No. 6.320,043); WO96/00748 A1; WO2011/046679 (equivalente de la patente US 2012/187225) y WO2012/138532.

La patente estadounidense US 2012/160944A1 asignada para ICEUTICA PTY LTD divulga un método para producir polvos en nano o micro-partículas de un material biológicamente activo que tiene mejores propiedades de manejo del polvo utilizando un proceso de molienda seco.

La patente internacional WO2012/116402A1 asignada para Universidad de Monash divulga polvos aglutinantes para su uso en el procesamiento de un material en polvo y los procesos para su preparación utilizando técnicas como secado por pulverización y mecanofusión. Dichos procesos conducen a una reducción del tamaño de partícula del polímero. Por otra parte, estos procesos suponen costes y tiempo.

En J. Pharm. Sci. 2011 Nov; 100 (11): 4943-52, Chatteraj S, Shi L, Sun CC se describe el aumento de flujo en los polímeros de celulosa por co-molienda de celulosa microcristalina con nano-sílice.

Por otra parte, el secado por pulverización, la mecanofusión, el grabado magnético asistido, la hibridación y la

molienda requieren instrumentos especializados que por lo común no están disponibles en las unidades de fabricación.

Sorprendentemente, se ha observado que es posible aumentar la densidad aparente y la fluidez de un polímero derivado de celulosa a través de un nuevo proceso continuo que comprende el co-procesamiento del polímero y un agente de co-procesamiento utilizando alta cizallamiento.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición de excipiente co-procesada que comprende polímero derivado de celulosa y un agente de co-procesamiento desaglomerado de acuerdo con las reivindicaciones. El excipiente co-procesado se prepara a través de un proceso continuo y tiene una excelente compactabilidad y mejores propiedades de flujo ya que el de flujo medido según el índice de caudal de Johanson aumenta de 1,1 a 5,0 veces más, se caracteriza por una cohesión de Brookfield inferior a 0,20 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 g/ml. El agente de co-procesamiento es sílice ahumada, sílice coloidal, dióxido de silicio o una combinación de los mismos.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona un excipiente co-procesado que comprende polímero derivado de celulosa y un agente de co-procesamiento desaglomerado de acuerdo con las reivindicaciones. El excipiente co-procesado se prepara en un proceso continuo y tiene una cohesión de Brookfield de menos de 0,20 kPa y una densidad aparente de al menos 0,249 g/ml y un aumento de la propiedad de flujo, según se mide según el índice de caudal de Johanson de 1,1 a 5,0 veces más.

En la presente invención se utiliza un polímero derivado de celulosa.

El polímero derivado de celulosa se selecciona entre hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y carboximetil celulosa.

El agente de co-procesamiento se selecciona entre sílice ahumada, sílice coloidal, dióxido de silicio, silicato de calcio o una combinación de los mismos.

El polímero derivado de celulosa está presente en una cantidad de aproximadamente 90,0 % a aproximadamente 99,9 % y el agente de co-procesamiento está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 10,0 % p/p del total de composición de excipiente co-procesada.

En una realización en particular, la relación en peso entre el polímero derivado de celulosa y el agente de co-procesamiento es aproximadamente 90:10, 95:5, 98:2, 99:1 o incluso 99,9 a 0,1.

El excipiente co-procesado de la presente invención se combina además con un principio activo o ingrediente funcional seleccionado entre pinturas y revestimientos, higiene personal, detergentes, farmacéuticos, neutraceuticos, cerámicas, aislantes, alimento para mascotas, alimento para animales y alimento para seres humanos, productos agrícolas, adhesivos, electrometalizado, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos y electrónica.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso para preparar un excipiente co-procesado que comprende las etapas de:

- i. desaglomerar un agente de co-procesamiento utilizando cizallamiento en una magnitud de al menos 0,01 kW-h/kg;
- ii. pasar un polímero derivado de celulosa y el agente de co-procesamiento desaglomerado a través de una mezcladora con un tiempo de residencia de partícula promedio de > 1 segundo;
- iii. someter los dos componentes mencionados a su paso a través de un molino universal;
- iv. mantener un tiempo de residencia de partícula promedio dentro del sistema de molino universal para que sea >1 segundos completado por un proceso de reciclado continuo; y
- v. obtener el excipiente co-procesado que tiene una cohesión de Brookfield de al menos de 0,2 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 g/ml y un aumento de la propiedad de flujo, tal como se mide según el índice de caudal de Johanson de 1,1 a 5,0 veces.

En una realización preferente, el molino universal consiste en un rotor con una velocidad periférica de aproximadamente 15 m/s a aproximadamente 150 m/s y un tamaño de pantalla de aproximadamente 0,2 ml a aproximadamente 0,9 ml.

Otro aspecto más aún de la presente invención divulga una composición que comprende un excipiente co-procesado de un polímero derivado de celulosa y un agente de co-procesado desaglomerado. La composición se utiliza en diversas aplicaciones industriales seleccionadas entre pinturas y revestimientos, higiene personal, detergentes, farmacéuticos, neutraceuticos, cerámica, aislantes, alimentos para mascotas, alimentos para animales y alimentos para seres humanos, productos agrícolas, adhesivos, electro-metalizados, tintas, colorantes, papel, convertidores

catalíticos y electrónica.

En una realización preferente, la composición se utiliza en farmacéuticos.

- 5 En una realización preferente, la composición se formula en una forma farmacéutica oral como pueda ser un comprimido, por granulación en húmedo, compresión directa o procesamiento por extrusión en fundido caliente.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica directamente comprimible comprimiendo un principio activo farmacéutico y el excipiente co-procesado.

- 10 Otro aspecto más aún de la presente invención proporciona un proceso de compresión directa que comprende las etapas de

- 15 i) mezclar un principio activo farmacéutico, el excipiente co-procesado y, opcionalmente, uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para producir una mezcla con mejores propiedades de flujo y

ii) comprimir la composición resultante para obtener un producto con una mejor uniformidad del contenido de fármaco y mejor capacidad.

- 20 En una realización preferente, se formula la composición farmacéutica directamente comprimible en formas farmacéuticas de liberación modificada, de liberación controlada, de liberación sostenida, de liberación inmediata, de liberación prolongada o una forma farmacéutica soluble.

- 25 La presente invención proporciona un proceso para preparar la composición farmacéutica directamente comprimible que comprende el mezclado del principio activo farmacéutico, el agente co-procesado descrito y, opcionalmente, uno o más adyuvantes, y la compresión de los componentes resultantes para obtener una composición farmacéutica directamente comprimible.

#### Breve descripción de los dibujos

- 30 FIG 1 representa un diagrama de un molino universal y sus distintas partes

FIG 2 representa un gráfico del perfil de compactación de comprimido.

- 35 FIG 3 representa un gráfico de dureza de comprimido.

FIG 4 representa un gráfico de perfil de compactación.

- 40 FIG 5 representa un gráfico de perfil de compactación de formulación de comprimido de metformina.

FIG 6 representa un diagrama de un STYLCAM 200R, una prensa de comprimidos rotatoria de troquelado simple.

- 45 FIG 7 (A y B) representa el flujo mejorado como resultado de la baja cohesión de Brookfield entre partículas.

#### Descripción detallada de la invención

- 50 Los polímeros típicos utilizados para las formulaciones de compresión directa son fibrosas por naturaleza, tienen un tamaño de partícula pequeño, cohesión entre partículas fuerte y carga superficial, lo cual conlleva un flujo insuficiente en el proceso de la unidad farmacéutica. Las formulaciones suelen requerir el uso de una etapa de granulación para superar estos desafíos del flujo de polvo. El flujo de polvo se ve afectado por las fuerzas de gravedad (influidas por la densidad aparente) y la cohesión entre partículas y se necesita un equilibrio entre los dos para mejorar el flujo (tal como se muestra en la Figura 7). Sin pretender vincularse a teoría alguna, los autores de la presente invención han descubierto que se observa una mayor fluidez cuando se co-procesa un aditivo con el polvo
- 55 polimérico aumentándose su capacidad de flujo. Se consiguió un mejor caudal de casi 5 veces más como resultado de una cohesión entre partículas muy baja y una densidad aparente más alta.

- 60 Son varias las ventajas que supone el uso del excipiente co-procesado de la presente invención: (1) un menor tiempo de procesamiento y menores costes de producción, sin que sea necesaria una inversión adicional de capital para adoptar esta técnica de mejora del flujo; (ii) mejor flujo del polvo; (iii) mejor uniformidad del contenido; (iv) perfiles de disolución comparables con otras calidades poliméricas comerciales disponibles en el mercado; (v) el proceso de la presente invención es rápido, continuo y ampliable. Por tanto, se puede adoptar fácilmente durante el desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos.

- 65 A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a no ser que el contexto lo requiera de otro modo, deberá entenderse que la palabra "comprende" y las variaciones de ella como "comprenden" y "que

comprende", implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo o números enteros o etapas indicados, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo o números enteros o etapas.

Las formas en singular "un" y "el/la" incluyen aspectos en plural a no ser que el contexto dicte claramente lo contrario.

Todos los aspectos, realizaciones y ejemplos descritos en el presente documento quedan abarcados por el término "invención".

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "m/s" se refiere a las unidades de velocidad del rotor en metros por segundo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "mm" se refiere a las unidades de tamaño de malla en milímetros.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "densidad aparente" se refiere a la densidad aparente (DA se define como la relación entre volumen aparente y masa del material considerado, denominado densidad aparente sin compactar, y también la relación entre el volumen compactado y la masa del material considerado, denominado densidad aparente compactada. En la Farmacopea de Estados Unidos 24, Test 616 "Bulk Density and Tapped Density," United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, Maryland, 1999 se describe un procedimiento útil para medir estas densidades aparentes.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "Indicizer de caudal" se refiere a un instrumento fabricado por Johnson, utilizado para caracterizar propiedades como FRI (índice de caudal), FDI (índice de densidad de flujo), BDI (índice de densidad de recipiente) y SBI (índice de recuperación elástica).

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "índice de caudal de Johanson" se refiere al índice de caudal (FRI) que es una medida del caudal limitante del polvo a través de un recipiente tras la desaireación. La dirección negativa para el FRI es una disminución. El FRI también es útil para correlacionar tamaños de partículas y la distribución del tamaño si el tamaño de partícula medio permanece constante. Un FRI más bajo indica un tamaño de partícula más pequeño o una distribución del tamaño más amplia si el tamaño medio permanece inalterado.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "desaglomeración" se refiere a un proceso de descomposición o dispersión de lo que estaba aglomerado, agregado o agrupado.

La expresión "composición de excipiente co-procesada", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un excipiente co-procesado que es una combinación de dos o más excipientes compendiados o no compendiados diseñados para modificar físicamente sus propiedades de una manera que no se puede conseguir simplemente mezclando físicamente y sin ningún cambio químico significativo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "molino universal" se refiere a un molino de impacto fino de alta velocidad para moler en seco o desaglomerar diversos productos. En particular, el molino se utiliza como un molino de impacto de rotor, que se caracteriza por un proceso de impacto entre el rotor y el estator (como por ejemplo una pantalla). El material y el aire entran en el molino y son sometidos a las fuerzas centrífugas del rotor; a continuación, el batidor de impacto fuerza el material hacia la apertura entre rodillos provisto por el estator (pista de molienda y pantalla). Entre las diversas configuraciones del rotor/batidor de impacto se incluyen batidor de alas o un rotor de chorro.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "mezcladora" se refiere a una mezcladora de cinta de hélice simple o doble continua con un tiempo de residencia de al menos un segundo; o una mezcladora con una capacidad similar que permite el mezclado en un proceso continuo, un tiempo de residencia de al menos un segundo y una velocidad del eje de 10-30 rotaciones por minuto.

El término "cohesión de Brookfield", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una resistencia al fallo que se mide al aplicar una fuerza de compresión en el momento de la prueba de consolidación con un analizador de flujo de polvo Brookfield (ASTM D6128). En realizaciones preferentes, la cohesión de Brookfield es inferior a 0,20 kPa, preferentemente, inferior a 0,15 kPa y más preferentemente inferior a 0,10 kPa.

El término "compactación", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un proceso simultáneo de compresión y consolidación de un sistema de dos fases (sólido-aire) debido a la fuerza aplicada.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "compresión directa" o "DC" se refiere a la obtención de una formulación comprimiendo o moldeando directamente un polvo materia prima. Este proceso se describe en publicaciones como The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Tercera edición) (Leon Lachman, et al.: LEA & FEBIGER 1986) y Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1 (Segunda edición) (Herbert A. Lieberman, et al.: MARCEL DEKKER INC. 1989).

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "proceso continuo" se refiere a una producción que no se ejecuta por lotes sino de forma constante, como por ejemplo la producción en una mezcla continua. En los procesos que no son continuos, es decir, los procesos de producción discontinua, la inserción de las materias primas en la máquina/molino y la posterior descarga de la composición recién producida desde la máquina/molino ocupa demasiado tiempo como para hacer posible una producción de bajo coste. La importancia de la expresión "producción continua" en el presente documento es que está relacionada con las ventajas obtenidas con la línea de montaje caracterizándose cada una de las etapas por un tiempo de residencia promedio.

La presente invención proporciona un excipiente co-procesado que comprende un polímero derivado de celulosa y un agente de co-procesamiento desaglomerado.

El excipiente co-procesado se prepara en un proceso continuo y tiene una cohesión de Brookfield de menos de 0,2 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 g/ml y una propiedad de flujo tal como se mide según el índice de caudal de Johanson que aumenta de 1,1 a 5,0 veces. El agente de co-procesamiento es sílice ahumada, sílice coloidal, dióxido de silicio o una combinación.

En la práctica de la presente invención se utiliza un polímero derivado de celulosa.

El polímero derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste en hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y carboximetil celulosa.

El término "hidroxipropil celulosa (HPC)", tal como se utiliza en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones, se refiere a un polímero soluble en agua disponible en diferentes calidades farmacéuticas. Una fuente particularmente preferente de HPC es Ashland Specialty Ingredients (Wilmington, Delaware), que distribuye HPC con el nombre comercial KLUCEL™.

El término "hidroxipropil metil celulosa HPMC)", tal como se utiliza en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones, Una fuente particularmente preferente de HPMC es Ashland Specialty Ingredients (Wilmington, Delaware), que distribuye HPMC con el nombre comercial BENECEL™.

El término "hidroxietil celulosa (HEC)", tal como se utiliza en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones, se refiere a un polímero disponible en diferentes calidades farmacéuticas. Una fuente particularmente preferente de HEC es Ashland Specialty Ingredients (Wilmington, Delaware), que distribuye HEC con el nombre comercial Natrosol™.

El término "carboximetil celulosa (CMC) sódica" tal como se utiliza en el presente documento es una fuente particularmente preferente de CMC es Ashland Specialty Ingredients (Wilmington, Delaware), que distribuye CMC con los nombres comerciales Aqualon®) o Blanose™.

En particular, la sílice de la presente invención se selecciona del grupo que comprende sílice ahumada, sílice coloidal, dióxido de silicio, silicato de calcio y/o una combinación de los mismos.

La sílice útil en la práctica de la presente invención es dióxido de silicio, en particular, dióxido de silicio coloidal que tiene un tamaño de partícula en particular inferior a 500 nm, más en particular inferior a 400 nm. Las personas expertas en el material podrán apreciar que el nombre y/o método de preparación del dióxido de silicio utilizado en la presente invención no es determinativo de la utilidad del producto. En cambio, se ha descubierto de manera sorprendente que son las características físicas del dióxido de silicio las que son críticas. En particular, se ha descubierto que el dióxido de silicio que tiene un tamaño de partícula relativamente grande (un área superficial pequeña en correspondencia), como por ejemplo gel de sílice, no es útil en la presente invención. La propia sílice es un polvo amorfo, insípido e inodoro, de color blanco azulado, suelto, ligero, suave y submicrométrico distribuido en el mercado por una serie de fuentes, entre las que se incluyen Cabot Corporation (con el nombre comercial Cab-O-Sil); Degussa, Inc. (con el nombre comercial Aerosil®); E.I. DuPont & Co.; y W.R. Grace & Co. el dióxido de sílice coloidal es conocido también como sílice coloidal, sílice ahumada, sílice ahumada amorfa, dióxido de silicio, sílice amorfa, ácido silícico anhidro ligero, anhídrido silícico y dióxido de silicio ahumado, entre otros. Sin embargo, la cantidad de dióxido de silicio incluida en las aplicaciones farmacéuticas está limitada y se encuentra en el intervalo de 0,01-1 % en peso. Handbook of Pharmaceutical Excipients, COPYRIGHT.1986 American Pharmaceutical Association, página 255.

En otras realizaciones, el polímero derivado de celulosa está presente en una cantidad de aproximadamente 90,0 % a aproximadamente 99,9 % y el agente de co-procesamiento está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 10,0 % p/p del total de composición de excipiente co-procesada.

En una realización en particular, la relación en peso entre el polímero derivado de celulosa y el agente de co-procesamiento es aproximadamente 90:10, 95:5, 98:2, 99:1 o incluso 99,9 a 0,1. Alternativamente, la cantidad de agente de co-procesamiento se puede expresar como % p/p del polímero de derivado de celulosa o el polímero de derivado de lactama, por ejemplo 0,1 %, 0,25 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 2,5 %, 5 % o 10 %.

El excipiente co-procesado de la presente invención puede combinarse además con un principio activo o ingrediente funcional seleccionado entre pinturas y revestimientos, higiene personal, detergentes, farmacéuticos, neutraceuticos, cerámicas, aislantes, alimento para mascotas, alimentos para animales y alimentos para seres humanos, productos agrícolas, adhesivos, electro-metalizado, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos y electrónica.

5 La presente invención proporciona un proceso continuo para preparar un excipiente co-procesado que comprende las etapas de:

- 10 i. desaglomerar de un agente de co-procesamiento utilizando cizallamiento en una magnitud de al menos 0,01 kW-h/kg;
- ii. pasar un polímero derivado de celulosa y el agente de co-procesamiento desaglomerado a través de una mezcladora con un tiempo de residencia de partícula promedio de > 1 segundo;
- 15 iii. someter los dos componentes mencionados a su paso a través de un molino universal;
- iv. mantener un tiempo de residencia de partícula promedio dentro del sistema de molino universal para que sea >1 segundos completado por un proceso de reciclado continuo; y
- v. obtener el excipiente co-procesado que tiene una cohesión de Brookfield de al menos de 0,2 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 g/ml y un aumento de la propiedad de flujo tal como se mide según el índice de caudal de Johanson de 1,1 a 5,0 veces.

20 En una realización preferente, el molino universal consiste en un rotor con una velocidad periférica 3 de aproximadamente 15 m/s a aproximadamente 150 m/s y un tamaño de pantalla de aproximadamente 0,2 ml a aproximadamente 0,9 ml.

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica directamente comprimible que comprende un principio activo farmacéutico que no constituye más del 1,0 % del excipiente co-procesado y, opcionalmente, uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. El proceso de compresión directa comprende las etapas de

- 30 i. mezclar el principio activo farmacéutico, el excipiente co-procesado que tiene una cohesión de Brookfield de menos de 0,20 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 g/ml y mejores propiedades de flujo, tal como se mide según el índice de caudal de Johanson de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5,0 veces más y, opcionalmente uno o más adyuvantes sin añadir una cantidad sustancial de disolvente adicional o calor y
- ii. comprimir los componentes resultantes para obtener una composición farmacéutica directamente comprimible.

35 La presente invención proporciona una composición farmacéutica directamente comprimible que comprende un principio activo farmacéutico, el excipiente co-procesado que se ha descrito y, opcionalmente, uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona un proceso de compresión directo que comprende las etapas de:

- 40 i. mezclar el principio activo farmacéutico, el excipiente co-procesado que tiene una cohesión de Brookfield de menos de 0,20 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 g/ml y mejores propiedades de flujo tal como se mide según el índice de caudal de Johanson de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5,0 veces más y, opcionalmente uno o más adyuvantes sin añadir una cantidad sustancial de disolvente adicional o calor y
- 45 ii. comprimir los componentes resultantes para obtener una composición farmacéutica directamente comprimible.

50 En una de las realizaciones preferentes, se utiliza un simulador STYLCAM 200R (de Mendel Pharma), (tal como se muestra en la Figura 6), una prensa para comprimidos rotatoria de troquelado simple para duplicar y analizar las fases de pre-compresión, compresión y extracción en las prensas de producción de comprimidos industriales en condiciones idénticas a las de la unidad que produce hasta 300,000 comprimidos a la hora. Equipado con una interfaz al ordenador y software de adquisición de datos, permite a los usuarios seleccionar diferentes perfiles de compresión para simular diferentes tipos de prensas para comprimidos rotatorias. Permite al formulador comprender la posibilidad de ampliación y compresibilidad de la mezcla de formulación antes de pasar a lotes de material grandes. Se llevaron a cabo estudios de compactación de polímero puro (99 % de polímero y 1 % Cab-O-Sil) utilizando un simulador de compactación Stylcam 200R utilizando una herramienta Euro D redonda plana de 11,28 mm

Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar mejor la invención.

60 **Ejemplo 1:** Co-procesamiento de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y sílice desaglomerada.

Se llevó a cabo el co-procesamiento por co-molienda de polvo de hidroxipropil metil celulosa (calidad: HPMC K100M) con sílice. Se llevó a cabo el revestimiento con sílice de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) por dilución geométrica del polímero en polvo con sílice por tamizado y a continuación el paso por una mezcladora y después por un molino universal, equipado con un impulsor romo. Las etapas incluyen desaglomeración de la sílice en polvo y, posteriormente, al menos con un revestimiento parcial de sílice sobre el polímero en polvo. La velocidad del

impulsor fue de 3000 rpm y el tamaño de la pantalla fue 0,5 mm y el tamaño de malla es 35 con 0,19 mm (0,0075 pulgadas) durante el proceso. Se midió la densidad aparente de las muestras resultantes y se indica en la Tabla 1.

**Tabla 1: Densidad aparente de las muestras de la invención (HPMC K100M revestido con sílice) y muestras de control**

|                                                                                    | Peso de 60 ml (g) | No. de avalanchas | Periodo medio de avalancha(s) | Dispersión(es) de avalancha | Tiempo máximo para avalancha(s) | Densidad aparente (g/ml) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| <b>Control 1:</b><br>Dow DC<br>HPMC 100M                                           | 9,94              | 100               | 5,28                          | 2,86                        | 13,00                           | 0,166                    |
| <b>Control 2:</b><br>Benecel<br>K100                                               | 17,44             | 107               | 4,97                          | 3,22                        | 12,33                           | 0,291                    |
| <b>Control 3:</b><br>Benecel<br>K100M                                              | 17,21             | 116,33            | 4,52                          | 2,93                        | 11,00                           | 0,287                    |
| <b>Inventi3n 1:</b><br>Benecel<br>K100 M<br>revestido con<br>SiO <sub>2</sub> (DC) | 17,88             | 139               | 3,80                          | 2,41                        | 16,0                            | 0,298                    |

**Ejemplo 2:** Co-procesamiento de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y sílice.

Se repiti3 el mismo proceso descrito en el Ejemplo 1 con hidroxipropil metil celulosa (HPMC) de calidad HPMC K4M sustituyendo el tama3o de malla a 50.

**Ejemplo 3:** Co-procesamiento de hidroxietil celulosa (HEC) y sílice.

Se repiti3 el mismo proceso descrito en el Ejemplo 1 con hidroxicelulosa y sílice.

**Ejemplo 4:** Co-procesamiento de carboximetil celulosa (CMC) y sílice.

Se repiti3 el mismo proceso descrito en el Ejemplo 1 con carboximetil celulosa (CMC) y sílice.

**Ejemplo 5:** Co-procesamiento de hidroxipropil celulosa (HPC) y sílice.

Se repiti3 el mismo proceso descrito en el Ejemplo 1 con hidroxipropil celulosa (HPC) y sílice cambiando la velocidad del impulsor a 2000 rpm y sustituyendo el tama3o de malla a 50. Se midieron las densidades aparentes de las muestras resultantes y se indican en la Tabla 2.

**Tabla 2: Densidad aparente de muestras de la invenci3n (HPC revestido con sílice) y muestras de control**

|                                                                 | Peso de 60 ml (g) | No. de avalanchas | Periodo medio de avalancha(s) | Dispersi3n(es) de avalancha | Tiempo m3ximo para avalancha(s) | Densidad aparente (g/ml) |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| <b>Control:</b><br>HPC MXF<br>tamizado<br>solo                  | 11,17             | 40                | 12.87                         | 5.52                        | 21.00                           | 0,186                    |
| <b>Control:</b><br>HPC MXF<br>Mezcla-V con<br>SiO <sub>2</sub>  | 12.6              | 51                | 10,08                         | 5.74                        | 25.33                           | 0,211                    |
| <b>Inventi3n:</b><br>HPC MXF<br>revestido con<br>sílice<br>(DC) | 14.92             | 89                | 5.95                          | 3.82                        | 17.67                           | 0,249                    |

**Ejemplo 6:** Medici3n de la caracterizaci3n de flujo de los pol3meros utilizando un Indicizer de caudal de Johanson

Se limpiaron todos los componentes de la c3lula de ensayo y los pistones de la m3quina. Se comprobaron las conexiones de aire y se mantuvo la presi3n de aire a 1,72 bares (25 psi). Se midi3 el peso de la c3lula de ensayo



vacía y se registró. Se ahuecó una muestra de HPMC K100M para romper los conglomerados y llevar el material a una densidad aparente mínima. Se cargó la muestra y se distribuyó uniformemente empleando una cuchara. Se cargó la muestra inmediatamente por encima del borde. Se mantuvo la célula a un ángulo de 90 ° y se descartó el exceso de material. Se midió el peso de la muestra con polímero. Se llevaron a cabo también mediciones similares para otros polímeros. Todas las mediciones de la muestra se indican en la Tabla 3 (Modelo Best-Nr: JR FLW; Serial-Nr: FLW 33S).

**Ejemplo 7:** Medición de la caracterización de flujo de polímeros revestidos con sílice utilizando un Indicizer de caudal de Johanson.

Se repitió el mismo proceso que el descrito en el Ejemplo 6, reemplazando la muestra de polímero por una muestra de polímero revestida con sílice. Todas las mediciones de la muestra se enumeran en las Tablas 3,4, 5.

**Tabla 3: Características de flujo y cohesión de muestras**

| Excipiente    | Condiciones de procesamiento |                    | Caracterización de flujo (índice de caudal de Johanson (kg/min) (lb/min)) | Coeficiente de Cohesión de Brookfield (kPa) |
|---------------|------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|               | RPM (rotaciones por minuto)  | Tamaño de pantalla |                                                                           |                                             |
| HPMC K100M    | control                      |                    | 39,92 (88)                                                                | 0,55                                        |
| HPMC K100M DC | 3000                         | 0,5                | 122,02 (269)                                                              | 0,166                                       |
| HPMC K4M      | control                      |                    | 106,14 (234)                                                              | 0,27                                        |
| HPMC K4M DC   | 3000                         | 0,3                | 209,56 (462)                                                              | 0,127                                       |
| HPC           | control                      |                    | 24,95 (55)                                                                | 1,56                                        |
| HPC DC        | 2000                         | 0,3                | 48,08 (106)                                                               | 0,92                                        |
| HEC           | control                      |                    | 205,48 (453)                                                              | 0,228                                       |
| HEC DC        | 3000                         | 0,5                | 242,22 (534)                                                              | 0,027                                       |
| CMC           | control                      |                    | 0,67 (88)                                                                 | 0,258                                       |
| CMC DC        | 3000                         | 0,5                | 66,22 (146)                                                               | 0,024                                       |

**Tabla 4: Características de cohesión de las muestras**

| HPMC K100 PH DC        | Cohesión entre partículas de Brookfield (kPa) |
|------------------------|-----------------------------------------------|
| Muestra 1              | 0,172                                         |
| Muestra 2 (Repetición) | 0,179                                         |

**Tabla 5: Características de flujo y cohesión de las muestras**

| Muestra/Producto                                 | Cohesión entre partículas de Brookfield (PKa) | Índice de caudal de Johanson (kg/min) (lb/min) |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| HPMC K100 PH DC                                  | 0,408                                         | 50,35 (111)                                    |
| HPMC K100 PH DC con sílice en mezcladora regular | 0,272                                         | 82,1 (181)                                     |
| HPMC K100 PH DC con sílice como el Ejemplo 1     | 0,137                                         | 117,93 (260)                                   |
| HPMC K15                                         | 0,352                                         | 47,17 (104)                                    |
| HPMC K15 con sílice en mezcladora regular        | 0,304                                         | 69,85 (154)                                    |
| HPMC K15 con sílice como el Ejemplo 1            | 0,180                                         | 91,63 (202)                                    |

**Ejemplo 8:** Preparación de comprimido farmacéutico.

Se preparó un comprimido farmacéutico utilizando HPC Klucel™ convencional y HPC DC Klucel™. La fórmula del comprimido fue:

**Tabla 6: Composición de comprimido**

| Composición de comprimido |            | Nivel de adición (%) |
|---------------------------|------------|----------------------|
| Convencional              | Invencción |                      |
| Klucel® HPC               | Klucel®    | HPC DC 50            |
| Theophylline              |            | 25                   |

(continuación)

| Composición de comprimido |            | Nivel de adición (%) |
|---------------------------|------------|----------------------|
| Convencional              | Invencción |                      |
| Lactosa Fastflo®          |            | 24,5                 |
| Estearato de magnesio     |            | 0,5                  |
| Total                     |            | 100                  |

Se midió la dureza de las formulaciones de comprimido que comprendían HPC Klucel® convencional y HPC DC Klucel® y se representan en la Figura 2.

5 Se prepararon las composiciones de comprimido utilizando HPMC y HPMC DC. Se midió la dureza de los comprimidos que comprendían calidad HPMC y HPMC DC y se representan en la Figura 3.

10 Se prepararon composiciones de comprimido de clorhidrato de metformina utilizando HPMC CR y HPMC DC. Se comprimieron comprimidos de 400 mg utilizando un simulador de compactación Stylcam 200R que tenía una herramienta Euro D redonda plana de 11,28 mm g, a lo largo de un intervalo de fuerza de compresión de 5KN-25KN. Se registraron el espesor del comprimido en el troquel y la fuerza de compresión correspondiente con un simulador de compactación. Se caracterizaron los comprimidos en cuanto al peso, el espesor y la dureza después de estar en reposo durante toda la noche. Se midió la dureza de los comprimidos que comprendían calidad de HPMC y HPMC DC y se representan en la Figura 4. Se estudió el impacto de la ampliación en la dureza del comprimido aumentando la velocidad de los comprimidos de 66.000 comprimidos/hora a 180.000 comprimidos/hora, tal como se representa en la Figura 5.

20 La presente invención proporciona también aplicaciones del excipiente co-procesado en pinturas y revestimientos, higiene personal, detergentes, farmacéuticos, neutraceuticos, alimento para mascotas, alimento para animales, productos agrícolas, adhesivos, electro-metalizado, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos, cerámica, aislantes y electrónica.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso continuo para preparar un excipiente co-procesado que comprende las etapas de:

- 5 i. desaglomerar un agente de co-procesamiento utilizando cizallamiento en una magnitud de al menos 0,01 kW h/kg, donde el agente de co-procesamiento se selecciona del grupo que consiste en sílice ahumada, sílice coloidal, dióxido de silicio, silicato de calcio y combinaciones de los mismos;
- 10 ii. pasar un polímero derivado de celulosa y el agente de co-procesamiento desaglomerado a través de una mezcladora con un tiempo de residencia de partícula promedio de  $> 1$  segundo; donde el polímero derivado de celulosa se selecciona del grupo que consiste en hidroxietil celulosa; hidroxipropil celulosa; hidroxipropil metil celulosa y carboximetil celulosa;
- 15 iii. someter los dos componentes mencionados a su paso a través de un molino universal; preferentemente, donde el molino universal consiste en un rotor con una velocidad periférica de 15 metros/segundo a 150 metros/segundo y un tamaño de pantalla de 0,2 milímetros a 0,9 milímetros;
- 20 iv. mantener un tiempo de residencia de partícula promedio dentro del sistema de molino universal para que sea  $> 1$  segundos completado por un proceso de reciclado continuo; y
- v. obtener el excipiente co-procesado que tiene una cohesión de Brookfield de al menos de 0,2 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 g/ml y mejor propiedad de flujo, tal como se mide según el índice de caudal de Johanson aumentada de 1,1 a 5,0 veces.

2. Un excipiente co-procesado que se puede obtener a través del proceso de acuerdo con la reivindicación 1.

3. El excipiente co-procesado de la reivindicación 2, donde dicho excipiente comprende además opcionalmente, polímero derivado de vinil lactama seleccionado del grupo que comprende N-vinil-2-pirrolidona, poli(vinil pirrolidona), polivinil poli pirrolidona, N-vinil-2-caprolactama, N-vinil-3-metil-2-pirrolidona, N-vinil-3-metil-2-caprolactama, N-vinil-4-metil-2-pirrolidona, N-vinil-4-metil-2-caprolactama, N-vinil-5-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5,5-dimetil-2-pirrolidona, N-vinil-3,3,5-trimetil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-5-etil-2-pirrolidona, N-vinil-3,4,5-trimetil-3-etil-2-pirrolidona, N-vinil-7-metil-2-capro-lactama, N-vinil-7-etil-2-caprolactama, N-vinil-3,5-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-4,6- dimetil-2-caprolactama, N-vinil-3,5,7-trimetil-2-caprolactama y/o combinaciones de los mismos.

4. El excipiente co-procesado de la reivindicación 2, donde dicho polímero derivado de celulosa está presente en una cantidad de 90,0 % a 99,9 % y el agente de co-procesamiento está presente en una cantidad de 0,1 % p/p a 10,0 % p/p de la composición de excipiente co-procesada total.

5. El excipiente co-procesado de la reivindicación 2, donde dichos polímero derivado de celulosa y agente de co-procesamiento están presentes en una relación de 90:10 a 0,1.

6. El excipiente co-procesado de la reivindicación 2, donde dicho excipiente co-procesado se combina además con un principio activo o ingrediente funcional seleccionado entre pinturas y revestimientos, higiene personal, detergentes, farmacéuticos, neutraceuticos, cerámica, aislantes, alimento para mascotas, alimento para animales y alimento para seres humanos, productos agrícolas, adhesivos, electro-metalizado, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos y electrónica.

7. Una composición que comprende el excipiente co-procesado de la reivindicación 2 para su uso en una aplicación industrial seleccionada entre pinturas y revestimientos, higiene personal, detergentes, farmacéuticos, neutraceuticos, cerámica, aislantes, alimento para mascotas, alimento para animales y alimento para seres humanos, productos agrícolas, adhesivos, electro-metalizado, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos y electrónica.

8. La composición de la reivindicación 7, donde dicha composición se utiliza en farmacéutica; preferentemente donde dicha composición se formula en una forma farmacéutica oral por granulación en seco, compresión directa o procesamiento de extrusión en fundido caliente.

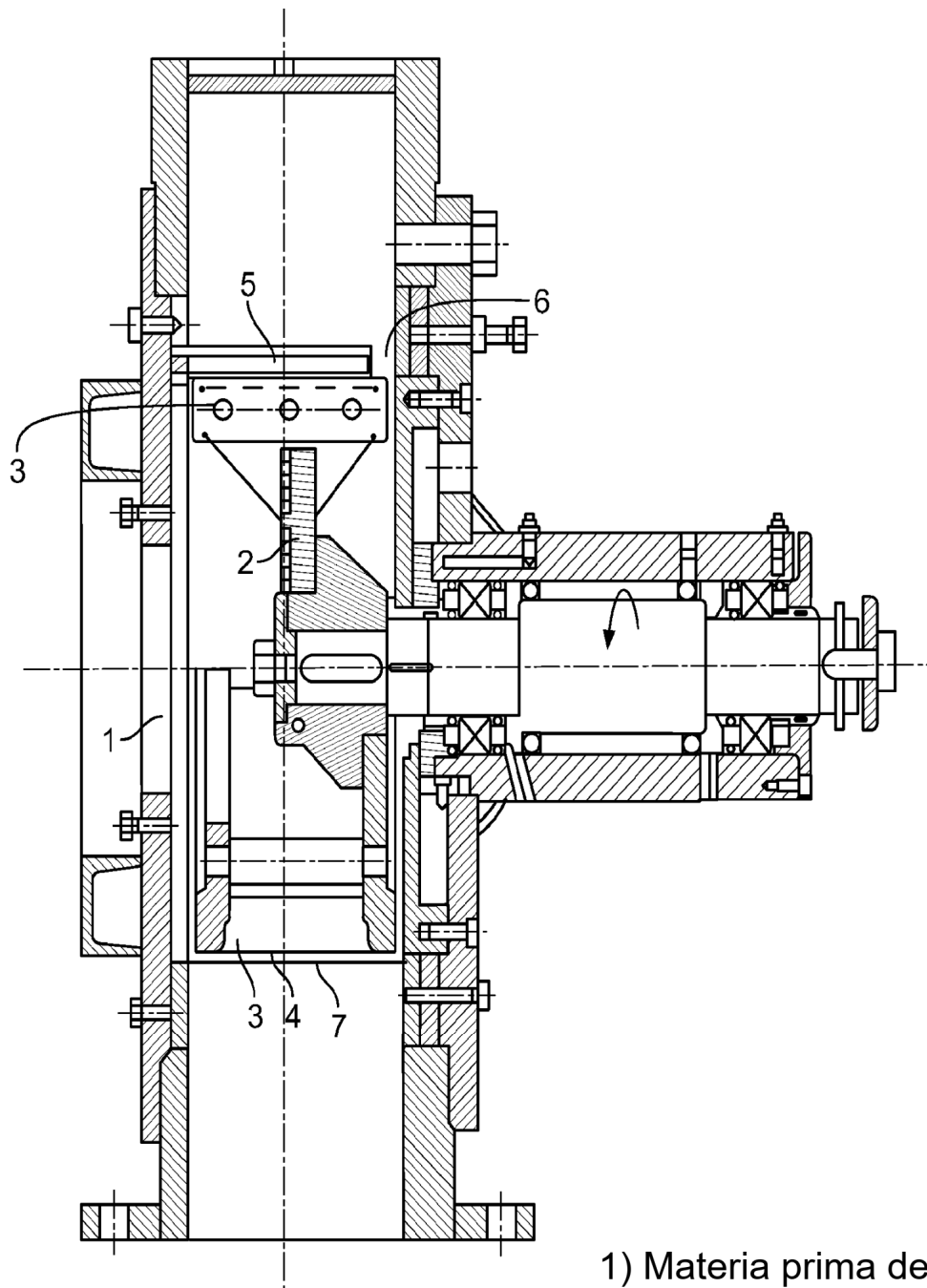
9. Una composición farmacéutica directamente compresible que comprende:

- 55 i. un principio activo farmacéutico;
- ii. el excipiente co-procesado de la reivindicación 2; y
- iii. opcionalmente, uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica directamente compresible de la reivindicación 9, donde la composición se formula en formas farmacéuticas de liberación modificada, liberación controlada, liberación sostenida, liberación prolongada o liberación inmediata y una forma farmacéutica soluble; preferentemente, donde la composición está en forma de comprimido.

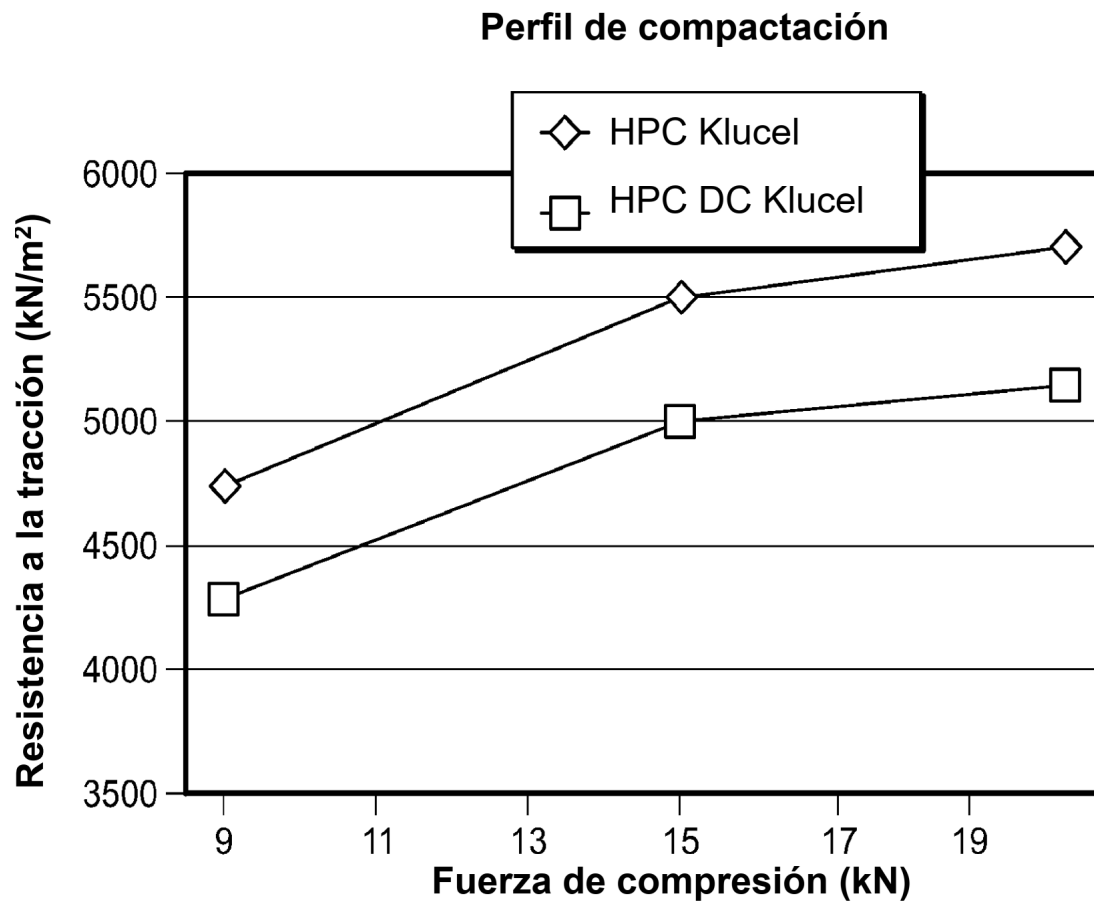
11. Un proceso para preparar la composición farmacéutica directamente compresible de la reivindicación 9, que comprende las etapas de:

- i. mezclar el principio activo farmacéutico, el excipiente co-procesado de la reivindicación 2 y, opcionalmente uno o más adyuvantes; y
- ii. comprimir los componentes resultantes para obtener una composición farmacéutica directamente compresible.

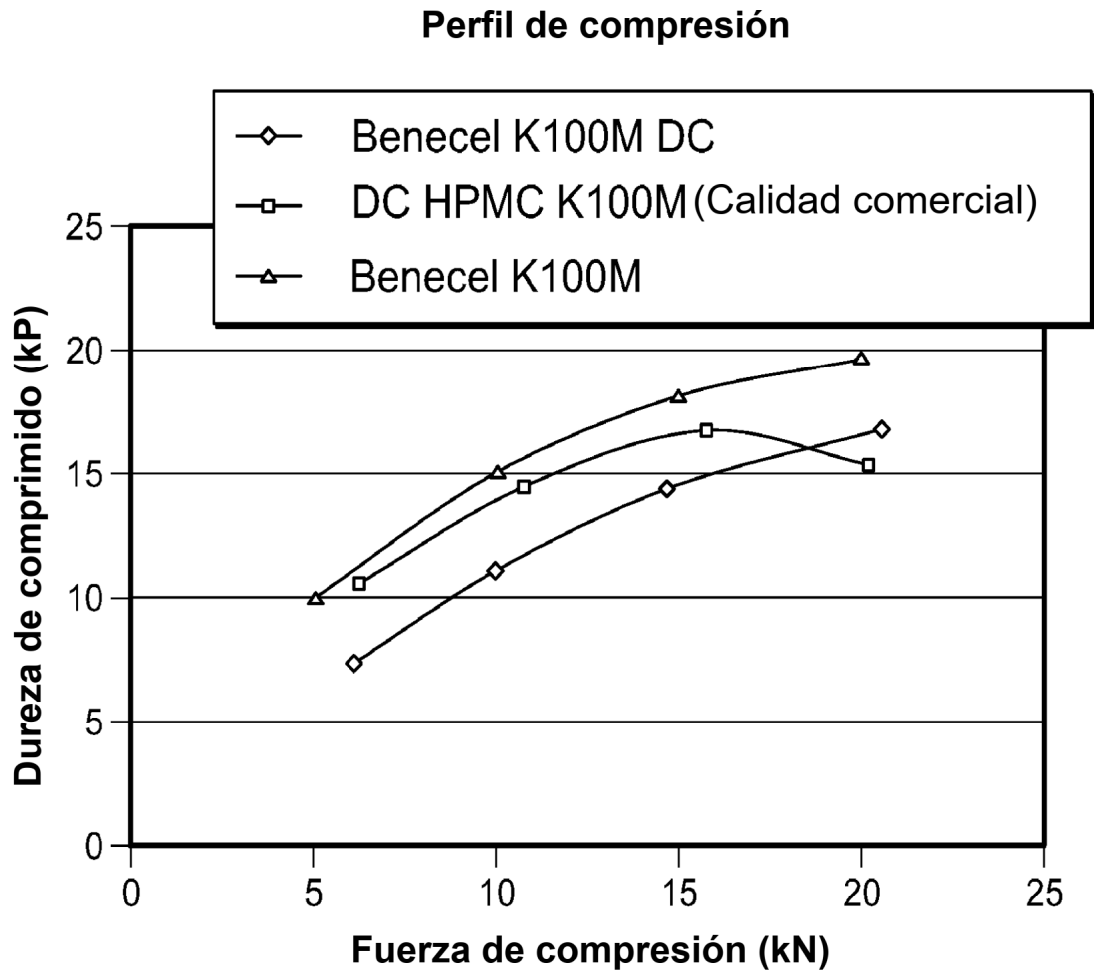


**FIG. 1**

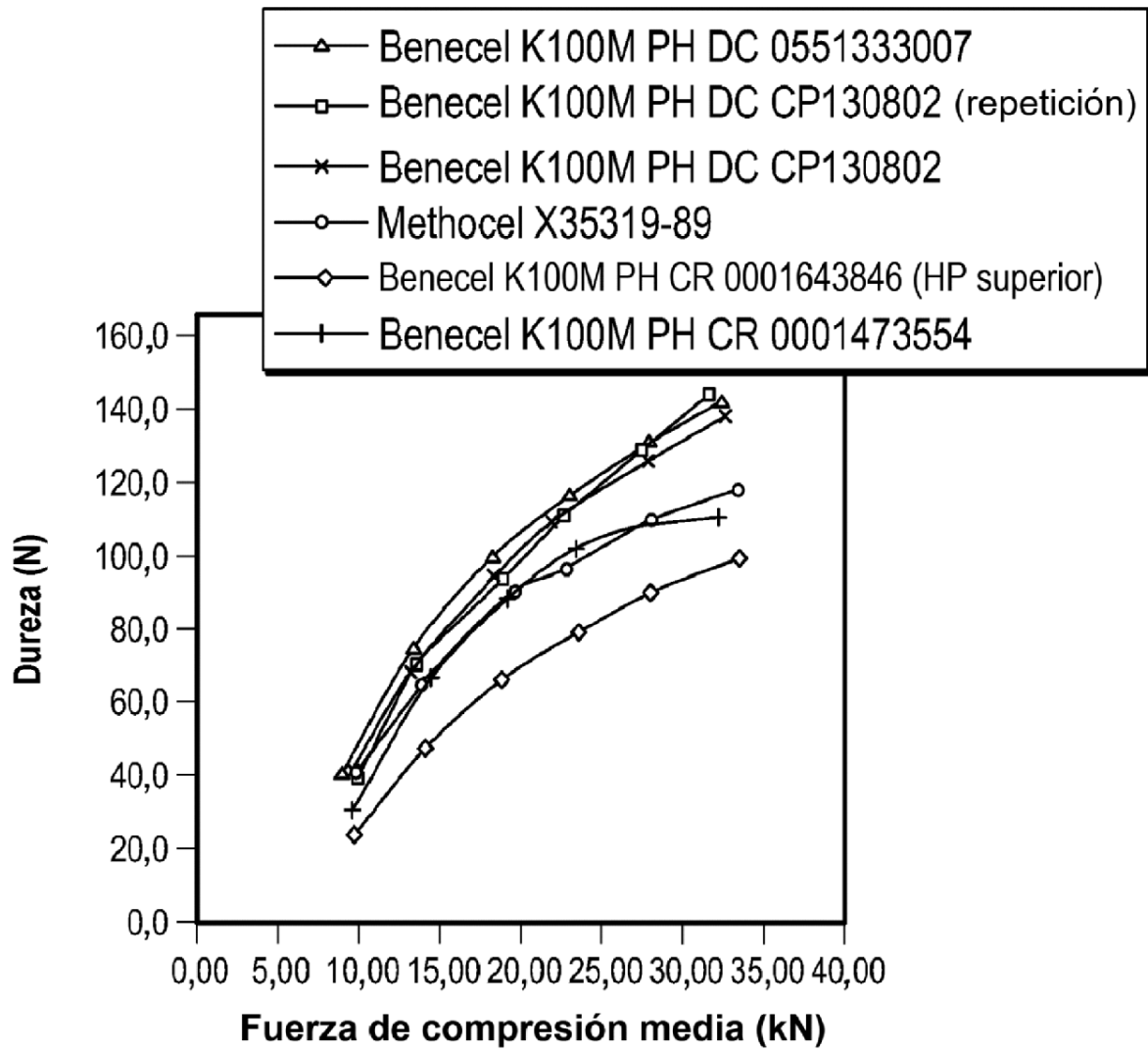
- 1) Materia prima de molienda
- 2) Rotor
- 3) Batidor de impacto
- 4) Apertura entre rodillos
- 5) Estator
- 6) Hueco de salida
- 7) Estator alternativo (pantalla) con salida a través de la perforación de pantalla



**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**



Máquina simulada: Fette 2090-TSM B  
 Conjunto de perforación: Euro E11.28 Natoli

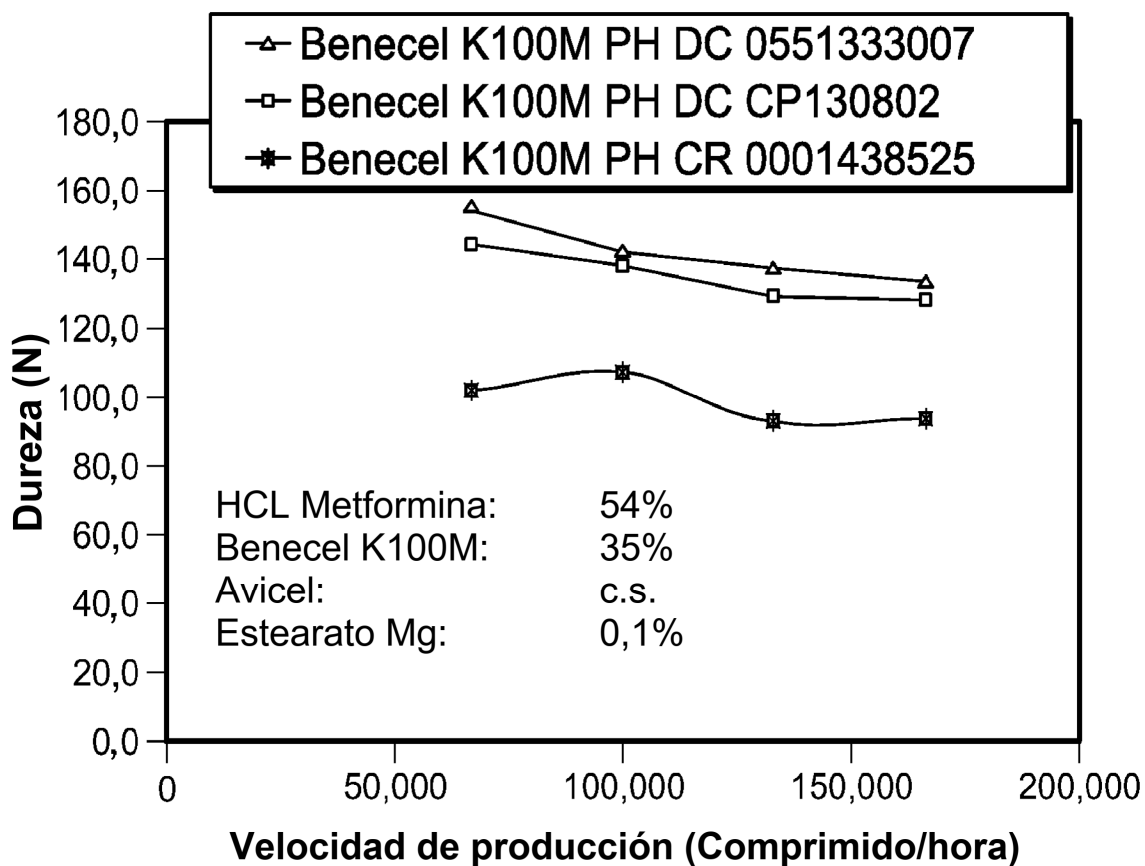
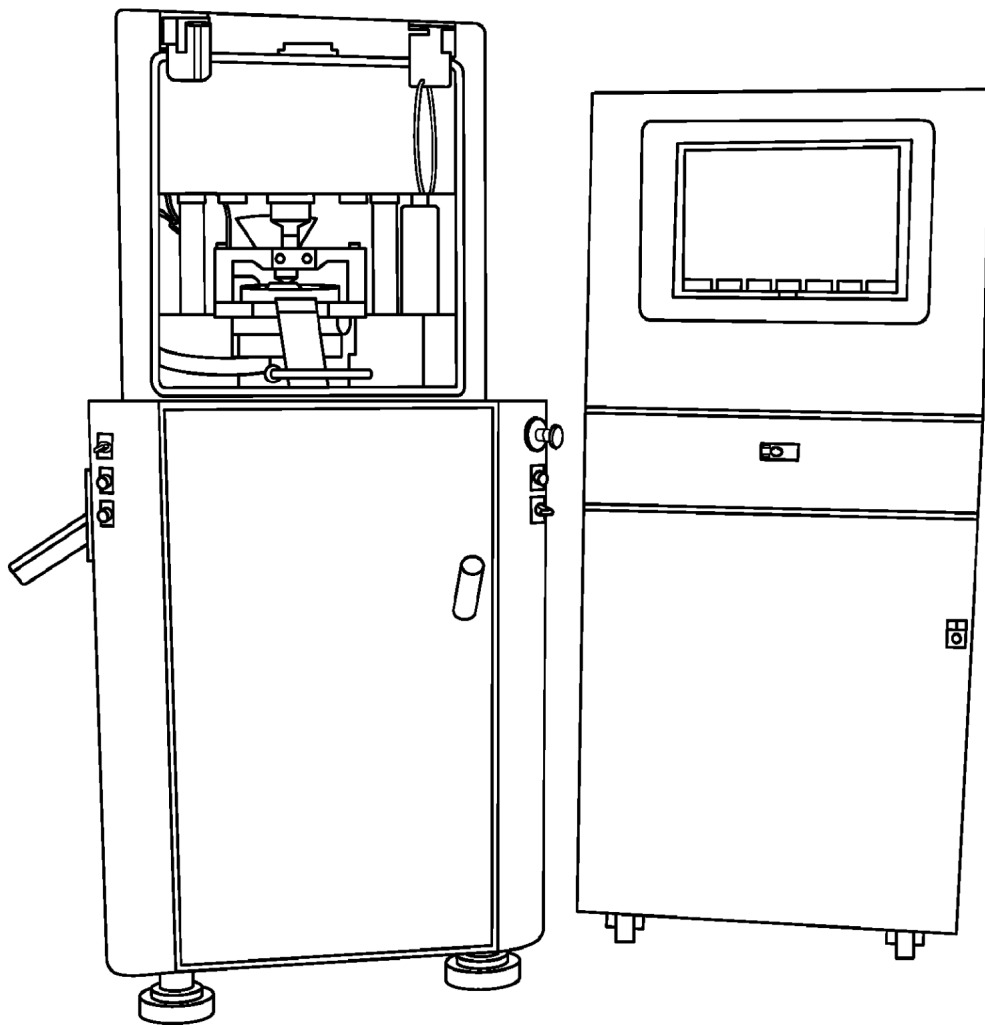
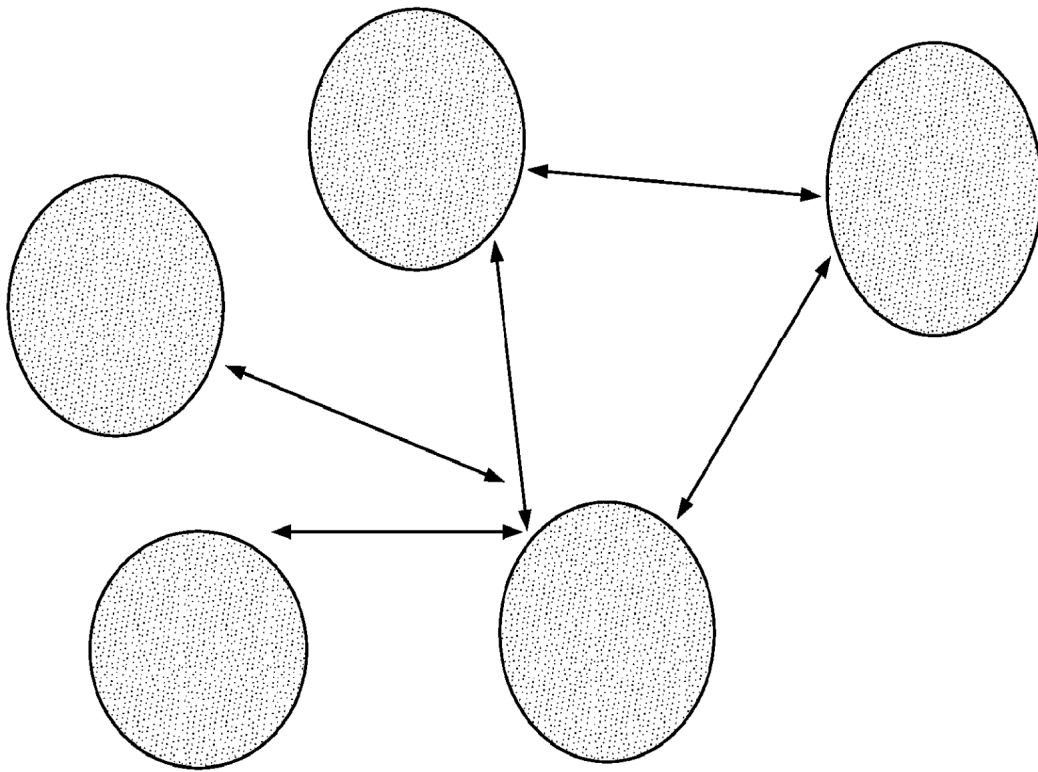


FIG. 5



**FIG. 6**



**Fuerza de gravedad**

Promueve el flujo  
aumenta con una mayor densidad

**La cohesión entre partículas  
contrarresta el flujo**

Aumenta con un tamaño de  
partícula menor, rugosidad  
superficial, irregularidad de  
partícula, humedad y carga

**FIG. 7A**

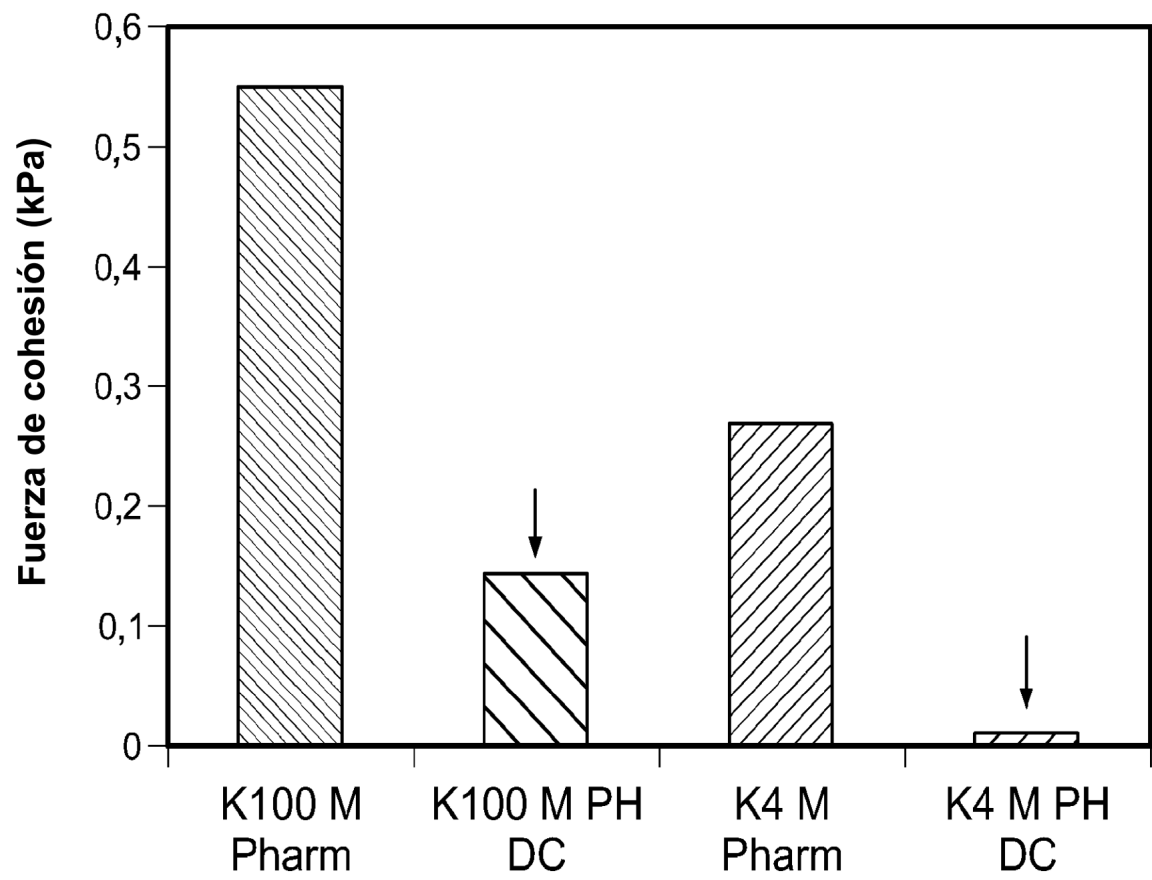


FIG. 7B