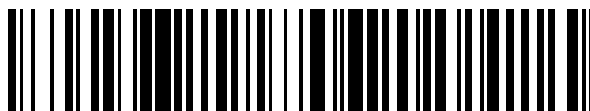


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 852**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

B01J 2/00 (2006.01)

B01J 2/02 (2006.01)

B01J 2/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2002 E 10186171 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2347756**

54 Título: **Aglomeración controlada**

30 Prioridad:

06.07.2001 DK 200101071

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

04.02.2020

73 Titular/es:

**VELOXIS PHARMACEUTICALS A/S (100.0%)
Agern Allé 24, 4.2
2970 Hørsholm, DK**

72 Inventor/es:

HOLM, PER

74 Agente/Representante:

PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 739 852 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**Aglomeración controlada**

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un material particulado preparado por un procedimiento de aglomeración controlada, es decir, un procedimiento que permite un crecimiento controlado en el tamaño de partícula. La composición farmacéutica contiene una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa que tiene una solubilidad acuosa relativamente baja y/o que está sujeta a descomposición química. La composición tiene propiedades mejoradas con respecto a la liberación de la sustancia activa de la composición como se evidencia por una prueba de disolución *in vitro* y/o con respecto al período de validez mejorado de las composiciones tras el almacenamiento.
- 10 El material particulado usado en la composición de la invención presenta una excelente fluidez y compactabilidad y posee excelentes propiedades de compresión.

Antecedentes de la invención

- 15 El documento WO 00/00179 divulga una preparación sólida dispersada para fármacos poco solubles en agua, preparada disolviendo o dispersando los fármacos en un aceite, un ácido graso o una mezcla de los mismos, mezclando la solución o dispersión en una matriz de poliol soluble en agua y secando la matriz.
- El objetivo de la invención es proporcionar una composición farmacéutica para uso oral que libere la sustancia activa de la composición de una manera adecuada para permitir la absorción de la sustancia activa en el aparato circulatorio.

Divulgación detallada de la invención:

- 20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un material particulado que consiste en una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa, un vehículo hidrófilo que tiene un punto de fusión de al menos 25 °C y un material sólido, de modo que el material particulado obtenible por aglomeración controlada del material sólido
- 25 i) pulveriza una primera composición que comprende el vehículo en forma fundida sobre una segunda composición que comprende el material sólido, teniendo la segunda composición una temperatura al menos 10 °C por debajo del punto de fusión de la primera composición, en la que una o más sustancias terapéuticamente y/o profilácticamente activas están presentes en la primera composición, y
- ii) mezcla o trabaja mecánicamente la segunda composición sobre la cual se pulveriza la primera composición para obtener un material particulado que tiene un diámetro medio del peso geométrico d_{gw} de 20 μm a 2000 μm ,
- 30 y en la que el vehículo hidrófilo es una mezcla de polietilenglicol y un poloxámero.

La composición farmacéutica es obtenible mediante un procedimiento para aglomeración controlada, es decir, un crecimiento controlado en el tamaño de partícula de un material particulado. La aglomeración controlada se proporciona usando un procedimiento para la preparación de un material particulado (véase a continuación).

- 35 El procedimiento utilizado para preparar la composición farmacéutica de la invención permite la incorporación en un material sólido de una alta carga de un vehículo de un tipo que, por ejemplo, debido a sus propiedades de solubilidad, permite una alta carga de sustancias terapéuticamente y/o profilácticamente activas con una solubilidad acuosa relativamente baja. El material particulado usado en la composición farmacéutica de la invención tiene excelentes propiedades con respecto a la fluidez, densidad a granel, compactabilidad y, por tanto, es adecuado para su uso en la preparación de, por ejemplo, comprimidos. Aunque el material particulado puede tener una alta carga de un vehículo de carácter sustancialmente pegajoso, el material particulado preparado tiene una adherencia mínima, si la hubiera, a los punzones y/o troqueles de comprimidos durante la fabricación de comprimidos.
- 40

- 45 Los métodos para la preparación de productos granulares se describen, por ejemplo, en el documento EP-A-0 306 465 (Lejus Medical Aktiebolag), el documento JP 60184378 (Takeda) y en el documento WO 01/22941 (H. Lundbeck A/S). Sin embargo, en ninguno de estos documentos se describe un procedimiento para la preparación de un material particulado, procedimiento que permita la incorporación de una cantidad relativamente alta de un vehículo como se define a continuación y al mismo tiempo controle el tamaño de las partículas obtenidas.

La presente invención también proporciona una forma farmacéutica sólida que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, y un comprimido para uso oral obtenible por compresión directa y que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

50

Vehículos y composiciones de vehículos

En el presente contexto, el punto de fusión está determinado por DSC (calorimetría diferencial de barrido). El punto de fusión se determina como la temperatura a la cual el aumento lineal de la curva de DSC corta el eje de la temperatura (véase la fig. 8 para más detalles).

5 El vehículo comprende preferentemente un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en un intervalo de 400 a 35 000, tal como, por ejemplo, de 800 a 35 000, de 1000 a 35 000, tal como, por ejemplo, polietilenglicol 1000, polietilenglicol 2000, polietilenglicol 3000, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 5000, polietilenglicol 6000, polietilenglicol 7000, polietilenglicol 8000, polietilenglicol 9000 polietilenglicol 10 000, polietilenglicol 15 000, polietilenglicol 20 000 o polietilenglicol 35 000. En determinadas situaciones, se puede emplear polietilenglicol con un peso molecular de 35 000 a 100 000.

10 El vehículo comprende un poloxámero tal como, por ejemplo, Poloxámero 188, Poloxámero 237, Poloxámero 338 o Poloxámero 407.

15 El punto de fusión de la composición de vehículo no es un verdadero punto de fusión, sino simplemente un punto de calentamiento en el que la composición de vehículo se convierte en una forma líquida, que es adecuada para su uso en un dispositivo de pulverización. A menudo, dicho punto de calentamiento corresponderá para fines prácticos al punto de fusión del propio vehículo.

20 La concentración total de vehículos en la composición de vehículo está normalmente en un intervalo de un 5 a un 100 % p/p tal como, por ejemplo, de un 10 a un 99,5 % p/p, de un 15 a un 99 % p/p, de un 15 a un 98 % p/p, de un 15 a un 97 % p/p, de un 20 a un 95 % p/p, tal como al menos un 25 % p/p, al menos un 30 % p/p, al menos un 35 % p/p, al menos un 40 % p/p, al menos un 45 % p/p, al menos un 50 % p/p, al menos un 55 % p/p, al menos un 60 % p/p, al menos un 65 % p/p, al menos un 70 % p/p, al menos un 75 % p/p, al menos un 80 % p/p, al menos un 85 % p/p, al menos un 90 % p/p, al menos un 95 % p/p o al menos un 98 % p/p.

25 Como se menciona anteriormente, la composición de vehículo en forma fundida se pulveriza sobre una segunda composición. Por tanto, la composición de vehículo debe tener una viscosidad adecuada. Si la viscosidad es demasiado alta, la composición de vehículo será demasiado "espesa" y tendrá una tendencia a adherirse a la boquilla, lo que puede dar como resultado que se detenga el suministro a través de la boquilla. Para el presente propósito, una viscosidad de la composición de vehículo es adecuada si la viscosidad (Brookfield DV-III) es como máximo aproximadamente 800 mPas a una temperatura máxima de como máximo 100 °C, tal como, por ejemplo, como máximo 700, como máximo 600, como máximo 500 mPas. En aquellos casos donde el punto de fusión de la composición de vehículo es de más de 80 °C, los valores de viscosidad mencionados anteriormente están a una temperatura de 40 °C por encima del punto de fusión.

30 En el material particulado usado en la composición farmacéutica de la invención, la concentración del vehículo es de un 5 a un 95 % p/p, tal como, por ejemplo, de un 5 a un 90 % p/p, de un 5 a un 85 % p/p, de un 5 a un 80 % p/p, de un 10 a un 75 % p/p, de un 15 a un 75 % p/p, de un 20 a un 75 % p/p, de un 25 % a un 75 % p/p, de un 30 % a un 75 % p/p, de un 35 % a un 75 % p/p, de un 25 % a un 70 % p/p, de un 30 % a un 70 % p/p, de un 35 % a un 70 % p/p, de un 40 % a un 70 % p/p, de un 45 % a un 65 % p/p o de un 45 % a un 60 % p/p.

40 En aquellos casos en los que la segunda composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable que tiene una densidad de partículas relativamente alta, es preferente que la concentración del vehículo en el material particulado usado en la composición farmacéutica de la invención sea de un 5 a un 95 % v/v, tal como, por ejemplo, de un 5 a un 90 % v/v, de un 5 a un 85 % v/v, de un 5 a un 80 % v/v, de un 10 a un 75 % v/v, de un 15 a un 75 % v/v, de un 20 a un 75 % v/v, de un 25 % a un 75 % v/v, de un 30 % a un 75 % v/v, de un 35 % a un 75 % v/v, de un 25 % a un 70 % v/v, de un 30 % a un 70 % v/v, de un 35 % a un 70 % v/v, de un 40 % a un 70 % v/v, de un 45 % a un 65 % v/v o de un 45 % a un 60 % v/v.

En lo siguiente se da un ejemplo de cálculo:

Recálculo de un % p/p a un % v/v (de la composición total):

45 Densidad de partículas de lactosa: 1,56 g/cm³

Densidad de partículas de hidrogenofosfato de calcio anhidro: 2,89 g/cm³

Densidad de partículas de PEG 6000: 1,17 g/cm³

Para lactosa: la proporción p/p de un 50 % PEG 6000/(lactosa + PEG 6000) equivale a un % v/v de un 56 %

50 Para el hidrogenofosfato de calcio anhidro: la proporción p/p de un 50 % de PEG 6000/(hidrogenofosfato de calcio anhidro + PEG 6000) equivale a un % v/v de un 71 %. Un vehículo que comprende solo PEG 6000 no es de acuerdo con la invención.

En muchos casos, es adecuado disolver o dispersar una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa en la composición de vehículo. Las sustancias terapéuticamente y/o profilácticamente activas adecuadas se analizan a continuación.

En un procedimiento para preparar la composición farmacéutica de la invención, no es necesario emplear agua o un medio acuoso, por ejemplo, conjuntamente con un aglutinante para construir aglomerados de un tamaño adecuado. La aglomeración tiene lugar adecuadamente en condiciones sin agua o sustancialmente sin agua. Por tanto, el procedimiento también es muy útil cuando se emplean sustancias activas u otros ingredientes que son susceptibles al agua (por ejemplo, degradación en condiciones acuosas). Sin embargo, si se desea, por supuesto se puede incorporar agua o un medio acuoso en la composición de vehículo. Aunque la composición de vehículo normalmente es esencialmente no acuosa, el agua puede estar presente en cierta medida y, entonces, la concentración de agua en la composición de vehículo es como máximo un 20 % p/p de agua, tal como como máximo un 15 % p/p, como máximo, un 10 % p/p, como máximo un 5 % p/p o como máximo un 2,5 % p/p.

10 Sustancias terapéuticamente y/o profilácticamente activas

En el presente contexto, una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa incluye cualquier sustancia biológicamente y/o fisiológicamente activa que tenga una función en un animal tal como, por ejemplo, un mamífero como un ser humano. El término incluye sustancias farmacológicas, hormonas, genes o secuencias génicas, material que comprende antígenos, proteínas, péptidos, nutrientes como vitaminas, minerales, lípidos y carbohidratos, y mezclas de los mismos. Por tanto, el término incluye sustancias que tienen utilidad en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos que afectan a animales o humanos, o en la regulación de cualquier afección fisiológica animal o humana. El término también incluye cualquier sustancia biológicamente activa que, cuando se administra en una cantidad eficaz, tiene un efecto sobre las células u organismos vivos.

Muchas sustancias activas tienen y se espera que muchas de las sustancias farmacológicas futuras tengan propiedades no deseadas, especialmente con respecto a la solubilidad en agua y la biodisponibilidad oral. Por lo tanto, una tecnología novedosa, que permite especialmente que las sustancias terapéuticamente y/o profilácticamente activas se administren al cuerpo de una manera relativamente fácil y al mismo tiempo permita la respuesta terapéutica y/o profiláctica deseada, es muy necesaria.

Se contempla que este objetivo se puede lograr para muchas de dichas sustancias, especialmente en vista de los resultados prometedores que los autores de la presente invención han obtenido de un estudio en perros Beagle. En consecuencia, los autores de la presente invención han encontrado resultados muy prometedores con respecto a la biodisponibilidad cuando se usa un material particulado que contiene una sustancia activa con una solubilidad acuosa muy baja. Por tanto, el uso de un material particulado que comprende una sustancia activa que tiene una solubilidad acuosa a 25 °C y un pH de 7,4 de como máximo 3 mg/l, tal como, por ejemplo, como máximo 2 mg/ml, como máximo 1 mg/ml, como máximo 750 µg/ml, como máximo 500 µg/ml, como máximo 250 µg/ml, como máximo 100 µg/ml, como máximo 50 µg/ml, como máximo 25 µg/ml, como máximo 20 µg/ml o como máximo 10 µg/ml, es especialmente adecuado. En modos de realización específicos, la solubilidad de la sustancia activa puede ser mucho menor, tal como, por ejemplo, como máximo 1 µg/ml, como máximo 100 ng/ml, como máximo 75 ng/ml, tal como 50 ng/ml.

Como se menciona anteriormente, el procedimiento usado para preparar la composición farmacéutica de la invención se puede llevar a cabo de forma ventajosa sin el empleo de agua o un medio acuoso. Por tanto, el procedimiento es especialmente adecuado para su uso para sustancias activas que son degradadas, descompuestas o influenciadas de otro modo por agua.

Los ejemplos de sustancias activas adecuadas para su uso en un material particulado son, en principio, cualquier sustancia activa, tal como, por ejemplo, sustancias activas fácilmente solubles en agua así como sustancias activas más ligeramente solubles o insolubles. Por tanto, los ejemplos de sustancias activas adecuadas para su uso son, por ejemplo, sustancias antibacterianas, antihistamínicos y descongestionantes, agentes antiinflamatorios, antiparasitarios, antivíricos, anestésicos locales, antifúngicos, amebicidas o agentes tricomonocidas, analgésicos, agentes ansiolíticos, agentes angicoagulantes, antiartríticos, antiasmáticos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, agentes antiglaucomatosos, antipalúdicos, antimicrobianos, antineoplásicos, agentes anorexígenos, antipsicóticos, antihipertensivos, antitúxicos, agentes contra trastornos autoinmunitarios, agentes contra la impotencia, agentes antiparkinsonianos, agentes contra la enfermedad de Alzheimer, antitérmicos, anticolinérgicos, agentes antiulcerosos, anoréxicos, betabloqueantes, agonistas beta-2, agonistas beta, agentes hipoglucemiantes, broncodilatadores, agentes con efecto en el sistema nervioso central, agentes cardiovasculares, potenciadores cognitivos, anticonceptivos, agentes reductores del colesterol, citostáticos, diuréticos, microbicidas, antihistamínicos H-2, agentes hormonales, agentes hipnóticos, inotrópicos, miorrelajantes, agentes contra contracturas musculares, psicoestimulantes, sedantes, simpaticomiméticos, vasodilatadores, vasoconstrictores, tranquilizantes, suplementos de electrólitos, vitaminas, contrairritantes, estimulantes, antihormonas, antagonistas de fármacos, agentes reguladores de lípidos, uricosúricos, glucósidos cardíacos, expectorantes, purgantes, materiales de contraste, radiofármacos, agentes para pruebas de diagnóstico por la imagen, péptidos, enzimas, factores de crecimiento.

Ejemplos específicos incluyen, por ejemplo

Fármacos antiinflamatorios como, por ejemplo, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, nalofina; agentes antiparkinsonianos como, por ejemplo, bromocriptina, biperidina, benzhexol, bztropina. Antidepresivos como, por ejemplo, imipramina, nortriptilina, pritiptilina.

- Antibióticos como, por ejemplo, clindamicina, eritomicina, ácido fusídico, gentamicina, mupirocina, anfomicina, neomicina, metronidazol, sulfametizol, bacitracina, frameticina, polimixina B, acitromicina.
- Agentes antifúngicos como, por ejemplo, miconazol, ketoconazol, clotrimazol, anfotericina B, nistatina, mepiramina, econazol, fluconazol, flucitocina, griseofulvina, bifonazol, amorofina, micostatina, itraconazol, terbinafina, terconazol, tolnaftato.
- Agentes antimicrobianos como, por ejemplo, metronidazol, tetraciclinas, oxitetraciclinas, penicilinas.
- Antieméticos como, por ejemplo, metoclopramida, droperidol, haloperidol, prometazina.
- Antihistamínicos como, por ejemplo, clorfeniramina, terfenadina, triprolidina.
- Agentes antimigrañosos como, por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina, pizofilina.
- 10 Vasodilatadores coronarios, cerebrales o periféricos como, por ejemplo, nifedipino, diltiazem.
- Antianginosos como, por ejemplo, nitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, molsidomina, verapamilo.
- Antagonistas del calcio como, por ejemplo, verapamilo, nifedipino, diltiazem, nicardipino.
- Agentes hormonales como, por ejemplo, estradiol, estrona, estriol, poliestradiol, poliestriol, dienestrol, dietilestilbestrol, progesterona, dihidroprogesterona, ciprosterona, danazol, testosterona.
- 15 Agentes anticonceptivos como, por ejemplo, etinilestradiol, linestrenol, etinodiol, noretisterona, mestranol, norgestrel, levonorgestrel, desodestrel, medroxiprogesterona.
- Agentes antitrombóticos como, por ejemplo, heparina, warfarina.
- Diuréticos como, por ejemplo, hidroclorotiazida, flunarizina, minoxidil.
- Agentes antihipertensores como, por ejemplo, propanolol, metoprolol, clonidina, pindolol.
- 20 Corticosteroides como, por ejemplo, beclometasona, betametasona, 17-valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, clobetasol, 17-butilato de clobetasol, propionato de clobetasol, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflucortolona, flumetasona, pivalato de flumetaxona, acetónido de fluocinolona, fuocinoide, hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, hidrocortisona buteprato, metilprednisolona, acetónidode triamcinolona, hacinonida, acetato de fluprednido, dipropionato de alclometasona, fluocortolona, propionato de fluticasona, furato de mometasona, desoximetasona, diacetato de diflurasona, halquinol, clioquinol, clorquinaldol, acetónido de fluocinolona.
- 25 Agentes dermatológicos como, por ejemplo, nitrofurantoína, ditranol, clioquinol, hidroxiquinolína, isotretionina, metoxsaleno, metotrexato, tretionin, trioxaleno, ácido salicílico, penicilamina.
- Esteroides como, por ejemplo, estradiol, progesterona, noretindrona, levonorgestrel, etinodiol, levonorgestrol, norgestimato, gestanina, desogestrel, 3-keton-desogesterel, demegestona, prometoestrol, testosterona, espironolactona y ésteres de los mismos.
- 30 Compuestos nitro como, por ejemplo, nitratos de amilo, nitroglicerina y nitrato de isosorbida.
- Opioides como, por ejemplo, morfina, buprenorfina, oximorfona, hidromorfona, codeína, tramadol.
- Prostaglandinas tales como, por ejemplo, un miembro de las series PGA, PGB, PGE o PGF, tales como, por ejemplo, minoprostol, dinoprostona, carboprost, eneprostil.
- 35 Péptidos como, por ejemplo, factores de liberación de la hormona del crecimiento, factores de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), TGF, PDGF, factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento de fibroblastos (aFGF, bFGF, etc.), somatostatina, calcitonina, insulina, vasopresina, interferones, IL-2, etc., uroquinasa, serratiopeptidasa, superóxido dismutasa, hormona liberadora de tiotropina, hormona liberadora de hormona lutenizante (LH-RH), hormona liberadora de corticotropina,
- 40 hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), oxitocina, eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias (CSF).
- En las siguientes tablas se dan ejemplos interesantes sobre sustancias activas que son ligeramente solubles, escasamente solubles o insolubles en agua:

ES 2 739 852 T3

Tabla 1

Candidatos de fármacos poco solubles		
Nombre del fármaco	Clase terapéutica	Solubilidad en agua
Alprazolam	CNS	Insoluble
Amiodarona	Cardiovascular	Muy ligeramente
Amlodipino	Cardiovascular	Ligeramente
Astemizol	Respiratorio	Insoluble
Atenolol	Cardiovascular	Ligeramente
Azatioprina	Antineoplásico	Insoluble
Azelastina	Respiratorio	Insoluble
Beclometasona	Respiratorio	Insoluble
Budesonida	Respiratorio	Escasamente
Buprenorfina	CNS	Ligeramente
Butalbital	CNS	Insoluble
Carbamazepina	CNS	Insoluble
Carbidopa	CNS	Ligeramente
Cefotaxima	Antiinfeccioso	Escasamente
Cefalexina	Antiinfeccioso	Ligeramente
Colestiramina	Cardiovascular	Insoluble
Ciprofloxacino	Antiinfeccioso	Insoluble
Cisaprida	Gastrointestinal	Insoluble
Cisplatino	Antineoplásico	Ligeramente
Claritromicina	Antiinfeccioso	Insoluble
Clonazepam	CNS	Ligeramente
Clozapina	CNS	Ligeramente
Ciclosporina	Inmunosupresor	Prácticamente insoluble
Diazepam	CNS	Ligeramente
Diclofenaco sódico	AINE	Escasamente
Digoxina	Cardiovascular	Insoluble

ES 2 739 852 T3

Candidatos de fármacos poco solubles		
Nombre del fármaco	Clase terapéutica	Solubilidad en agua
Dipiridamol	Cardiovascular	Ligeramente
Divalproex	CNS	Ligeramente
Dobutamina	Cardiovascular	Escasamente
Doxazosina	Cardiovascular	Ligeramente
Enalapril	Cardiovascular	Escasamente
Estradiol	Hormona	Insoluble
Etodolaco	AINE	Insoluble
Etopósido	Antineoplásico	Muy ligeramente
Famotidina	Gastrointestinal	Ligeramente
Felodipino	Cardiovascular	Insoluble
Citrato de fentanilo	CNS	Escasamente
Fexofenadino	Respiratorio	Ligeramente
Finasterida	Genitourinario	Insoluble
Fluconazol	Antimicótico	Ligeramente
Flunolidina	Respiratorio	Insoluble
Flurbiprofeno	AINE	Ligeramente
Fluvoxamina	CNS	Escasamente
Furosemida	Cardiovascular	Insoluble
Glipizida	Metabólico	Insoluble
Gliburida	Metabólico	Escasamente
Ibuprofeno	AINE	Insoluble
Dinitrato de isosorbida	Cardiovascular	Escasamente
Isotretinoína	Dermatológico	Insoluble
Isradipina	Cardiovascular	Insoluble
Itraconazol	Antimicótico	Insoluble
Ketoconazol	Antimicótico	Insoluble

ES 2 739 852 T3

Candidatos de fármacos poco solubles		
Nombre del fármaco	Clase terapéutica	Solubilidad en agua
Ketoprofeno	AINE	Ligeramente
Lamotrigina	CNS	Ligeramente
Lansoprazol	Gastrointestinal	Insoluble
Loperamida	Gastrointestinal	Ligeramente
Loratadina	Respiratorio	Insoluble
Lorazepam	CNS	Insoluble
Lovastatina	Cardiovascular	Insoluble
Medroxiprogesterona	Hormona	Insoluble
Ácido mefenámico	Analgésico	Ligeramente
Metilprednisolona	Esteroides	Insoluble
Midazolam	Anestesia	Insoluble
Mometasona	Esteroides	Insoluble
Nabumetona	AINE	Insoluble
Naproxeno	AINE	Insoluble
Nicergolina	CNS	Insoluble
Nifedipino	Cardiovascular	Prácticamente insoluble
Norfloxacino	Antiinfeccioso	Ligeramente
Omeprazol	Gastrointestinal	Ligeramente
Paclitaxel	Antineoplásico	Insoluble
Fenitoína	CNS	Insoluble
Piroxicam	AINE	Escasamente
Quinapril	Cardiovascular	Insoluble
Ramipril	Cardiovascular	Insoluble
Risperidona	CNS	Insoluble
Saquinavir	Inhibidor de la proteasa	Prácticamente insoluble
Sertralina	CNS	Ligeramente

ES 2 739 852 T3

Candidatos de fármacos poco solubles		
Nombre del fármaco	Clase terapéutica	Solubilidad en agua
Simvastatina	Cardiovascular	Insoluble
Terbinafina	Antimicótico	Ligeramente
Terfenadina	Respiratorio	Ligeramente
Triamcinolona	Esteroides	Insoluble
Ácido valproico	CNS	Ligeramente
Zolpidem	CNS	Escasamente

Tabla 2

Fármacos poco solubles con baja biodisponibilidad			
Nombre del fármaco	Indicación	Solubilidad en agua	Biodisponibilidad
Astemizol	Rinitis alérgica	Insoluble	Baja - moderada
Ciclandelato	Enfermedad vascular periférica	Insoluble	Baja
Perfenazina	Trastorno psicótico	Insoluble	Baja
Testosterona	Tratamiento de reposición de andrógenos	Insoluble	Baja
Famotidina	ERGE	Ligeramente soluble	Baja (39-50 %)
Budesonida	Rinitis alérgica	Escasamente soluble	Baja (-15 %)
Mesalamina	Síndrome del intestino irritable	Ligeramente soluble	Baja (-20%)
Fumarato de clemastina	Rinitis alérgica	Ligeramente soluble	Baja (-39%)
Buprenorfina	Dolor	Ligeramente soluble	Baja (<30 %)
Sertralina	Ansiedad	Ligeramente soluble	Baja (<44%)
Auranofina	Artritis	Ligeramente soluble	Baja (15-25%)
Felodipino	Hipertensión	Insoluble	Baja (15%)
Isradipina	Hipertensión	Insoluble	Baja (15-24%)

Fármacos poco solubles con baja biodisponibilidad			
Nombre del fármaco	Indicación	Solubilidad en agua	Biodisponibilidad
Danazol	Endometriosis	Insoluble	Baja
Loratadina	Rinitis alérgica	Insoluble	Baja
Dinitrato de isosorbida	Angina	Escasamente soluble	Baja (20-35%)
Flufenazina	Trastorno psicótico	Insoluble	Baja (2-3%)
Espironolactona	Hipertensión, edema	Insoluble	Baja (25%)
Biperideno	Enfermedad de Parkinson	Escasamente soluble	Baja (29-33%)
Ciclosporina	Trasplante	Ligeramente soluble	Baja (30%)
Norfloxacin	Infección bacteriana	Ligeramente soluble	Baja (30-40%)
Cisaprida	ERGE	Insoluble	Baja (35-40%)
Nabumetona	Artritis	Insoluble	Baja (35%)
Dronabinol	ANTIEMÉTICO	Insoluble	Baja 10-20 %)
Lovastatina	Hiperlipidemia	Insoluble	Baja (<5%)
Simvastatina	Hiperlipidemia	Insoluble	Baja (<5%)

La cantidad de sustancia activa incorporada en un material particulado (y/o en una composición farmacéutica, cosmética o alimentaria) se puede seleccionar de acuerdo con los principios conocidos de formulación farmacéutica. En general, la dosificación de la sustancia activa presente en un material particulado depende, entre otras cosas, de la sustancia farmacéutica específica, la edad y el estado del paciente y de la enfermedad que se va a tratar.

5 Segunda composición

- Como se menciona anteriormente la composición de vehículo se pulveriza sobre una segunda composición. Para poder lograr una alta cantidad de vehículo en el material particulado final y para permitir una aglomeración controlada de las partículas comprendidas en la segunda composición, los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que, en modos de realización específicos, la segunda composición debería inicialmente tener una temperatura que es de al menos 10 °C tal como, por ejemplo, al menos 15 °C, al menos 20 °C, al menos 25 °C, o al menos 30 °C por debajo del punto de fusión de la composición de vehículo (o, como se analiza anteriormente, el punto de calentamiento de la composición de vehículo). Normalmente no se emplea calentamiento externo de la segunda composición durante el procedimiento, pero en algunos casos puede ser ventajoso emplear un enfriamiento por medio del aire de entrada. Sin embargo, la temperatura de la segunda composición puede aumentar en menor medida debido al funcionamiento de la composición. Sin embargo, la temperatura no debe ser (o será) más alta que como máximo el punto de fusión de la composición de vehículo, tal como, como máximo 15 °C o como máximo 20 °C por debajo del punto de fusión de la composición de vehículo. En consecuencia, el procedimiento se puede llevar a cabo sin ningún calentamiento de la segunda composición, es decir, se puede llevar a cabo a temperatura ambiente (es decir, normalmente en un intervalo de 20 °C a 25 °C).
- En contraste con esto, los procedimientos conocidos de granulación de masa fundida implican el calentamiento externo del material que se va a granular (o aglomerar) conjuntamente con un aglutinante de fusión.

La segunda composición comprende excipientes farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptables y, además, una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa puede estar presente en la segunda composición.

5 En el presente contexto, los términos "excipiente farmacéuticamente aceptable" y "excipiente cosméticamente aceptable" pretenden indicar cualquier material, que es inerte en el sentido de que sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico en sí. Dicho excipiente se puede añadir con el propósito de hacer posible obtener una composición farmacéutica y/o cosmética, que tenga propiedades técnicas aceptables.

10 Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en una segunda composición incluyen cargas, diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes o mezclas de los mismos. Como el material particulado se puede usar para diferentes propósitos, la elección de los excipientes normalmente se realiza teniendo en cuenta dichos usos diferentes. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en una segunda composición son, por ejemplo, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, agentes emulsionantes y/o solubilizantes, aromas y perfumes, humectantes, agentes edulcorantes, agentes humectantes.

15 Los ejemplos de cargas, diluyentes y/o aglutinantes adecuados incluyen lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, lactosa α , lactosa β , Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Flo®), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (de baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, Methocel E, F y K, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd, tal como, por ejemplo, los grados de 4000 mPa.s (cps) de Methocel E y Metolose 60 SH, los grados de 4000 mPa.s (cps) de Methocel F y Metolose 65 SH, los grados de 4000, 15 000 y 100 000 mPa.s (cps) de Methocel K y los grados de 4000, 15 000, 39 000 y 100 000 de Metolose 90 SH), polímeros de metilcelulosa (como, por ejemplo, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados celulósicos, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de calcio básico, hidrogenofosfato de calcio, fosfato dicálcico hidrato), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio, colágeno.

Ejemplos específicos de diluyentes son, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar.

30 Ejemplos específicos de disgregantes son, por ejemplo, ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y otros derivados celulósicos, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón, almidón pregelatinizado, almidón de carboximetilo (por ejemplo, Primogel® y Explotab®).

35 Ejemplos específicos de aglutinantes son, por ejemplo, acacia, ácido algínico, agar, carragenina de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma de guar, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, pectina, PEG, povidona, almidón pregelatinizado.

También se pueden incluirse fluidificantes y lubricantes en la segunda composición. Los ejemplos incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, polietilenglicoles, alquilsulfatos, benzoato de sodio, acetato de sodio.

40 Otros excipientes que se pueden incluir en la segunda composición son, por ejemplo, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de ajuste del pH, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes tensioactivos, antioxidantes, agentes para liberación modificada.

45 En determinados casos, puede ser ventajoso incorporar un aluminometasilicato de magnesio en el material particulado. Puede ser una parte de la segunda composición o se puede añadir posteriormente para facilitar un procesamiento adicional del material particulado (por ejemplo, para preparar formas farmacéuticas sólidas como cápsulas o comprimidos). El aluminometasilicato de magnesio se vende con el nombre de Neusilin y es obtenible de Fuji Chemical Industries. Neusilin se usa normalmente para mejorar la capacidad de carga y las propiedades de compresión de los polvos y gránulos cuando se añaden. También se cree que Neusilin reduce la variación de peso y mejora la dureza y la disgregación de los comprimidos. Finalmente, Neusilin tiene una capacidad de adsorción, lo que lo hace adecuado para su uso cuando se procesan materiales cerosos como extractos de aceite y ceras en composiciones farmacéuticas. Especialmente, se dice que Neusilin UFL2 y US2 son adecuados para dicho uso.

55 Por tanto, en un aspecto de la invención, la segunda composición comprende aluminosilicato de magnesio y/o aluminometasilicato de magnesio tal como, por ejemplo, Neusilin S1, Neusilin FH2, Neusilin US2 o Neusilin UFL2. Se contempla que otras sustancias adecuadas son bentonita, caolín, trisilicato de magnesio, montmorillonita y/o saponita. Todavía en otro modo de realización, la segunda composición comprende aluminosilicato de magnesio y/o aluminometasilicato de magnesio tal como, por ejemplo, Neusilin, y el material particulado obtenido tiene un contenido de vehículo de al menos un 30 % v/v tal como, por ejemplo, al menos un 40 % v/v, al menos un 50 % v/v, al menos un

60 % v/v, al menos un 70 % v/v, al menos un 75 % v/v, al menos un 80 % v/v, al menos un 85 % v/v o al menos un 90 % v/v.

Además del uso conocido de Neusilin, los autores de la presente invención han encontrado que las cualidades específicas del aluminometasilicato de magnesio (Neusilin) tienen excelentes propiedades como fluidificante o antiadhesivo, probablemente debido a la estructura porosa de Neusilin. Por tanto, se puede añadir Neusilin de forma ventajosa para reducir cualquier adherencia del material particulado al equipo de fabricación, en particular a la máquina de comprimir. En los ejemplos en el presente documento se presenta una comparación de las propiedades antiadhesivas de Neusilin en comparación con lubricantes conocidos y Neusilin parece ser un candidato muy prometedor y novedoso como lubricante.

10 **Detalles sobre la aglomeración controlada**

Un procedimiento usado para preparar la composición farmacéutica de la invención se puede llevar a cabo en un mezclador de alto o bajo cizallamiento o en un lecho fluidizado. Son características importantes que la composición de vehículo se pulveriza sobre la segunda composición, que se carga en el mezclador o el lecho fluidizado. Normalmente, la composición de vehículo se calienta a una temperatura por encima del punto de fusión de la composición de vehículo y la segunda composición no ha sido sometida a ningún calentamiento y tiene normalmente la temperatura ambiente. La diferencia de temperatura entre el vehículo y la segunda composición hace que el vehículo solidifique rápidamente, lo que a su vez da lugar a un crecimiento controlado del tamaño de partícula. Por tanto, los autores de la presente invención han encontrado que, al emplear dichas condiciones, es posible controlar el procedimiento de aglomeración para controlar el crecimiento del tamaño de partícula.

En el presente contexto, el término "aglomeración controlada" pretende significar que el aumento en el diámetro geométrico medio de un material es una función lineal o lineal aproximada de la concentración del vehículo en la composición de vehículo (véase la fig. 1). La aglomeración controlada también está presente si se obtiene un d_{gw} de $\leq 500 \mu\text{m}$ cuando se ha añadido una composición de vehículo que contiene un 20 % de vehículo a una segunda composición.

La posibilidad de controlar la aglomeración hace posible obtener un material particulado que tiene una carga muy alta de vehículos, mucho más alta que la descrita cuando se emplean procedimientos convencionales como, por ejemplo, la granulación de masa fundida. Como se analiza anteriormente, una alta carga de vehículo ha demostrado ser importante, especialmente cuando se prepara material particulado que contiene una sustancia activa ligeramente soluble en agua, escasamente soluble en agua o insoluble. La fig. 2 es una curva calculada teóricamente que muestra la relación entre la dosis obtenible y la solubilidad del fármaco en una composición de vehículo a diferentes concentraciones de vehículo en el material particulado suponiendo un peso total de la composición de 500 mg. Se observa que la dosis se puede aumentar en un factor de 3,5 incrementando la concentración de vehículo de un 20 % a un 70 %. Por granulación de masa fundida convencional, es decir, un procedimiento mediante el cual se realiza el calentamiento de un aglutinante fundido y excipientes, normalmente se obtiene una carga de como máximo aproximadamente un 15 % p/p del aglutinante fundido (calculada sobre la composición final). Otro procedimiento de granulación, que hace uso de la misma temperatura del aglutinante y del material que se va a granular, es un procedimiento de granulación convencional, que se realiza mediante un proceso de granulación en húmedo o en seco.

Una micrografía SEM en la fig. 3 muestra un material particulado. PEG 6000 se usa como vehículo y se usa lactosa como segunda composición. La figura muestra que las partículas primarias de lactosa se aglomeran por inmersión en las gotículas de PEG 6000 o por coalescencia entre aglomerados más grandes. Los aglomerados están parcialmente recubiertos con PEG 6000. La probabilidad de crecimiento de aglomerados por coalescencia se reduce solidificando rápidamente el PEG debido a que la temperatura del producto se mantiene a un mínimo de 10 °C por debajo del punto de fusión de PEG.

En contraste con esto, la aglomeración no controlada se muestra en una micrografía SEM en la figura 4. El material particulado se prepara de acuerdo con el ejemplo 2 del presente documento (aglomeración no controlada) usando PEG 6000 como vehículo y lactosa como excipientes. La figura muestra que el material particulado tiene aglomerados más grandes con excedente de PEG licuado en la superficie de los aglomerados, incrementando la probabilidad de crecimiento de aglomerados por coalescencia a una temperatura elevada del producto. Un vehículo que comprende solo PEG 6000 no es de acuerdo con la invención.

El procedimiento para preparar la composición farmacéutica de la invención se puede llevar a cabo en un lecho fluidizado. En dichos casos, la segunda composición se mantiene normalmente en un estado fluidizado por el aire entrante a temperatura ambiente. La composición de vehículo se pulveriza sobre la segunda composición fluidizada y, para mantener la composición de vehículo en forma líquida y/o para evitar cualquier atasco del dispositivo de pulverización, el dispositivo de pulverización se mantiene a una temperatura adecuada por encima del punto de fusión de la composición del vehículo. Normalmente, la pulverización se realiza a través de un dispositivo de pulverización equipado con medios de control de temperatura.

El material particulado tiene un diámetro medio del peso geométrico d_{gw} de $>10 \mu\text{m}$, tal como, por ejemplo, $>20 \mu\text{m}$, de 20 a 2000, de 30 a 2000, de 50 a 2000, de 60 a 2000, de 75 a 2000, tal como, por ejemplo, de 100 a 1500 μm , de

100 a 1000 μm o de 100 a 700 μm . En modos de realización específicos, el diámetro medio del peso geométrico d_{gw} es como máximo 400 μm o como máximo 300 μm , tal como, por ejemplo, de 50 a 400 μm , tal como, por ejemplo, de 50 a 350 μm , de 50 a 300 μm , de 50 a 250 μm o de 100 a 300 μm .

Material particulado - características

5 Ya se han analizado muchas características del material particulado usado en la composición farmacéutica de la invención. En resumen, un material particulado tiene buenas propiedades de compresión, incluyendo una buena fluidez y compactabilidad.

10 No tiene o tiene una adherencia mínima al equipo de comprimir, ya sea en sí mismo o después de la adición de la cantidad normal de lubricantes. Es una excelente alternativa para la incorporación de sustancias activas con una solubilidad en agua muy baja y/o con una biodisponibilidad muy baja, o sustancias activas que están sujetas a degradación en presencia de agua (el procedimiento se puede llevar a cabo sin agua).

15 Por tanto, un material particulado usado en la invención es excelente para un procesamiento adicional en, por ejemplo, comprimidos. A diferencia de las cápsulas, los comprimidos son normalmente más fáciles y más baratos de producir y los comprimidos a menudo son preferidos por el paciente. Además, una formulación de comprimidos es relativamente fácil de ajustar a requisitos específicos, por ejemplo, con respecto a la liberación de la sustancia activa, el tamaño.

El material particulado también se puede recubrir (véanse los ejemplos) con un recubrimiento pelicular, un recubrimiento gastrorresistente, un recubrimiento de liberación modificada, un recubrimiento protector, un recubrimiento antiadhesivo.

20 Los materiales de recubrimiento adecuados son, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros acrílicos, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa de sodio, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, gelatina, copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol, laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, zeína.

25 Se pueden añadir plastificantes y otros ingredientes en el material de recubrimiento. La misma sustancia activa o una diferente también se puede añadir en el material de recubrimiento.

Composiciones farmacéuticas

30 El material particulado se puede proporcionar con un recubrimiento para obtener partículas recubiertas, gránulos o microesferas. Se pueden emplear recubrimientos adecuados para obtener una composición para la liberación inmediata o modificada de la sustancia activa y el recubrimiento empleado se selecciona normalmente del grupo que consiste en recubrimientos peliculares (para liberación inmediata o modificada) y recubrimientos gastrorresistentes u otros tipos de recubrimientos de liberación, recubrimientos protectores o recubrimientos antiadhesivos.

35 El material particulado es especialmente adecuado para su procesamiento adicional en comprimidos. El material posee propiedades adecuadas para propósitos de compresión, consúltese a continuación, pero en algunos casos puede ser adecuado añadir otras sustancias terapéuticamente y/o profilácticamente activas y/o excipientes al material particulado antes de la fabricación de los comprimidos. Por ejemplo, usando una mezcla de i) una sustancia activa contenida en gránulos o gránulos recubiertos de liberación modificada en forma de matrices de liberación modificada y ii) una sustancia activa en forma libremente accesible, se puede diseñar un patrón de liberación adecuado para obtener una liberación relativamente rápida de una sustancia activa seguida de una liberación modificada (es decir, a menudo prolongada) de la misma o una sustancia activa diferente.

40 Como resulta evidente a partir de lo anterior, el material particulado es adecuado para su uso en la fabricación de comprimidos obtenidos por compresión directa. Además, el material particulado se puede emplear por sí mismo como agente aglutinante para su uso en procedimientos de granulación en seco.

45 El material particulado se puede emplear en cualquier tipo de composiciones farmacéuticas en las que sea aplicable el uso de un material particulado sólido. Por tanto, las composiciones farmacéuticas pertinentes son, por ejemplo, composiciones sólidas, semisólidas, fluidas o líquidas o composiciones en forma de pulverizador. El material particulado también se puede incorporar en un dispositivo de administración de fármacos adecuado tal como, por ejemplo, un apósito adhesivo transdérmico, un dispositivo para uso vaginal o un implante.

Las composiciones sólidas incluyen polvos, y composiciones en forma de unidades de dosificación tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, sobres, apósitos adhesivos, polvos para inyección.

50 Las composiciones semisólidas incluyen composiciones como pomadas, cremas, lociones, supositorios, óvulos vaginales, geles, hidrogeles, jabones.

Las composiciones fluidas o líquidas incluyen soluciones, dispersiones tales como, por ejemplo, emulsiones, suspensión, mezclas, jarabes.

Leyendas de las figuras

5 La fig. 1 muestra la correlación entre la cantidad de PEG 6000 pulverizada sobre una malla de lactosa 125 y el tamaño medio de gránulo (diámetro medio del peso geométrico) para una temperatura del producto de 40 °C-45 °C y 50 °C-60 °C, respectivamente. La línea discontinua indica una aglomeración no controlada a una concentración de PEG de aprox. un 25 % a una temperatura del producto de 50 °C-60 °C. Los productos no se han sometido a cribado.

La fig. 2 muestra la relación entre la dosis obtenible y la solubilidad del fármaco en un vehículo a diferentes concentraciones de vehículo, suponiendo un peso unitario de formulación de 500 mg.

10 La fig. 3 es una micrografía SEM de PEG pulverizado sobre una malla de lactosa 125; la concentración de PEG es de un 48 % p/p. Ampliación × 45.

La fig. 4 es una micrografía SEM de PEG pulverizado sobre una malla de lactosa 125; la concentración de PEG es de un 25% p/p. Ampliación × 45.

La fig. 5 muestra los resultados del ejemplo 4.

15 La fig. 6 muestra los perfiles de las concentraciones séricas medias frente al tiempo después de la administración v.o. de la sustancia farmacéutica modelo del ejemplo 5 (30 mg) en seis formulaciones diferentes a perros Beagle. Tratamiento A: HPC al 0,5 % (ac.), Tratamiento B: Captisol® 5 % (ac.), Tratamiento C: sustancia farmacéutica modelo del ejemplo 5/SLS (2:1), Tratamiento D: sustancia farmacéutica modelo del ejemplo 5/SLS (1:1), Tratamiento E: Tween 80, Kollidon VA64, almidón de maíz y lactosa, Tratamiento F: Akosoft® 3103.

20 La fig. 8 ilustra la determinación de un punto de fusión por una curva de DSC.

Un vehículo que comprende solo PEG 6000 no es de acuerdo con la invención.

Un vehículo que comprende Akosoft® 3103 no es de acuerdo con la invención.

La invención se ilustra además en los siguientes ejemplos.

PROCEDIMIENTOS**25 Determinación de la variación de peso**

Los comprimidos preparados en los ejemplos del presente documento se sometieron a una prueba de variación de peso realizada de acuerdo con Ph. Eur.

Determinación de la dureza promedia de los comprimidos

30 Los comprimidos preparados en los ejemplos en el presente documento se sometieron a una prueba para determinar la dureza de los comprimidos empleando el aparato Schleuniger Modelo 6D y se realizó de acuerdo con las instrucciones generales para el aparato.

Determinación del tiempo de disgregación

El tiempo para que un comprimido se disgregue, es decir, para que se descomponga en partículas o aglomerados, se determinó de acuerdo con Ph. Eur.

35 Determinación del diámetro medio del peso geométrico d_{gw}

El diámetro medio del peso geométrico se determinó mediante el empleo de un procedimiento de difracción láser que dispersa el material particulado obtenido (o el material de partida) en el aire. Las mediciones se realizaron a una presión de dispersión de 1 bar en el equipo Sympatec Helos, que registra la distribución del diámetro esférico equivalente. Esta distribución se ajusta a una distribución logarítmica normal de tamaño-volumen.

40 Cuando se usa en el presente documento, "diámetro medio del peso geométrico" significa el diámetro medio de la distribución logarítmica de volumen-tamaño.

Determinación de la solubilidad acuosa

45 La solubilidad acuosa a 25 °C en agua destilada o purificada se determinó suspendiendo una cantidad bien definida y excesiva de la sustancia en investigación en una cantidad bien definida de agua destilada o purificada. Se agita la dispersión y se extraen las muestras después de períodos de tiempo adecuados. Se filtran las muestras y el filtrado se analiza para obtener la concentración de la sustancia en la muestra. A continuación se calcula la concentración de la sustancia en la muestra de acuerdo con procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica. La solubilidad se alcanza cuando las concentraciones de la sustancia en dos muestras consecutivas se consideran idénticas.

Determinación de la tasa de disolución

La tasa de disolución se determinó mediante el empleo del procedimiento de disolución de las paletas USP a 37 °C.

Materiales

Todos los materiales empleados fueron de calidad farmacéutica.

- 5 Hidrogenofosfato de calcio (Di-cafos A): Budenheim
 Croscarmelosa de sodio Ac-Di-Sol: FMC
 Estearato de magnesio: Magnesia GmbH
 Polietilenglicol: Hoechst
 Lactosa: DMV

10 Otros materiales empleados aparecen en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)

Preparación de comprimidos que contienen un material particulado

15 El ejemplo ilustra la preparación de un material particulado que comprende una cantidad relativamente grande de un vehículo. El material particulado obtenido presenta buena fluidez, buena compactabilidad y posee excelentes propiedades de compresión. Por lo tanto, el material particulado permite la preparación de, por ejemplo, comprimidos y, a pesar de la carga relativamente grande de vehículo, los comprimidos muestran una adherencia (pegajosidad) mínima, si la hubiera, a los punzones y/o troqueles de los comprimidos durante la compresión. Además, los comprimidos obtenidos tienen propiedades aceptables con respecto a la disgregación, variación de peso y dureza.

20 Materiales de partida

Malla 125 de lactosa monohidrato (DMV)

Hidrógeno fosfato de calcio anhidro (Di-Ca-Fos P)

Polietilenglicol 6000 (PEG 6000) con un punto de fusión de aproximadamente 60 °C

Equipo

25 Lecho fluidizado Strea-1 (de Aeromatic-Fielder) montado con una boquilla binaria de pulverizador superior desarrollada especialmente que tiene una abertura de 0,8 mm.

Composiciones granulares

Composición 1.1

Lactosa 500 g

30 PEG 6000 420 g (pulverizado sobre lactosa)

La composición tiene una concentración de vehículo de un 45,6 % p/p.

Composición 1.2

Hidrogenofosfato de calcio anhidro 500 g

PEG 6000 210 g (pulverizado sobre hidrogenofosfato de calcio)

35 La composición tiene una concentración de vehículo de un 29,6% p/p.

Condiciones del procedimiento - descripción

40 Se fluidizó lactosa (o, para la composición 1.2, el hidrogenofosfato de calcio anhidro) a un flujo de aire de entrada apropiado. No se calentó el aire de entrada. Se fundió PEG 6000 usando un depósito de presión calentado eléctricamente. Se mantuvo la temperatura a una temperatura de aproximadamente 85 °C, es decir, por encima del punto de fusión de PEG 6000. Se bombeó la masa fundida desde el depósito a la boquilla a través de un tubo calentado. En el tubo, se mantuvo la temperatura a 80 °C. La presión en el depósito determinó el caudal de la masa

fundida. Se calentó la boquilla para mantener las gotículas en una fase de licuefacción por medio del calentamiento del aire del atomizador suministrado a través de la boquilla de pulverizador superior.

Configuración

- Flujo de aire de entrada: 30-50 m³ por hora
- 5 Temperatura de aire de entrada: Temperatura ambiente (20 °C-25 °C)
- Temperatura del depósito: 85 °C
- Presión del depósito: 1,5 bar correspondiente a un caudal de 14-15 g/min.
- Temperatura del tubo: 80 °C Temperatura del aire de atomización: 100 °C
- Tiempo del procedimiento: 28 min
- 10 Temperatura del producto en equilibrio: 40 °C (después de 15 minutos)

Características del producto

Los productos (composición 1,1 y 1,2) aparecen como productos granulares de flujo libre con un tamaño medio de gránulo de aprox. 300-500 µm.

Compresión

15 Composiciones

Formulación de comprimido I (sin disgregante)

Producto granular 99 % p/p

Estearato de magnesio 1 % p/p

La formulación del comprimido tiene una concentración de vehículo de un 45,2 % p/p.

20 Formulación de comprimido II (con disgregante)

Producto granular 95% p/p

Ac-Di-Sol (croscarmelosa de sodio) 4 % p/p (disgregante)

Estearato de magnesio 1 % p/p

La formulación del comprimido tiene una concentración de vehículo de un 28% p/p.

25 Propiedades del comprimido

Formulación de comprimido I basada en la composición 1.1, es decir, con lactosa

Punzón del comprimido: Copa compuesta, 10 mm de diámetro

Máquina del comprimido: Máquina de punzón único Korsch EK0

Peso del comprimido: 250 mg

30 Variación de peso, DER <1 %

Dureza promedio del comprimido: 96 N

Tiempo medio de disgregación: 10 min

Aspecto del comprimido: Comprimidos blancos brillantes

35 Formulación de comprimido I basada en la composición 1.2, es decir, con fosfato dicálcico Punzón del comprimido: Copa compuesta, 10 mm de diámetro

Máquina del comprimido: Máquina de punzón único Korsch EKO

Peso del comprimido: 450 mg

Variación de peso, DER <1 %

Dureza promedio del comprimido: 121 N

Tiempo medio de disgregación: 17 min

Aspecto del comprimido: Comprimidos blancos brillantes

Formulación de comprimido II basada en la composición 1.1, es decir, con lactosa

- 5 Punzón del comprimido: Copa compuesta, 10 mm de diámetro
- Máquina del comprimido: Máquina de punzón único Korsch EKO
- Peso del comprimido: 250 mg
- Variación de peso, DER <1 %
- Dureza promedio del comprimido: 112 N

- 10 Tiempo medio de disgregación: 8 min
- Aspecto del comprimido: Comprimidos blancos brillantes

Por tanto, la adición de un disgregante da como resultado una disminución en el tiempo promedio de disgregación sin ningún otro cambio de importancia.

Formulación de comprimido II basada en la composición 1.2, es decir, con hidrogenofosfato de calcio

- 15 Punzón del comprimido: Copa compuesta, 10 mm de diámetro
- Máquina del comprimido: Máquina de punzón único Korsch EKO
- Peso del comprimido: 450 mg
- Variación de peso, DER <1 %
- Dureza promedio del comprimido: 118 N

- 20 Tiempo medio de disgregación: 9 min
- Aspecto del comprimido: Comprimidos blancos brillantes

Cuando se emplea dihidrogenofosfato de calcio anhidro, se observa una disminución más pronunciada en el tiempo de disgregación en comparación con la de lactosa. La dureza promedio del comprimido se mantiene en un nivel excelente.

25 **Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención)**

Aglomeración controlada - demostración preliminar

Procedimiento

- 30 La aglomeración controlada se obtiene manteniendo la temperatura del producto como mínimo 10 °C por debajo del punto de fusión del vehículo, lo que reduce la probabilidad de aglomeración debida a coalescencia. La aglomeración controlada se caracteriza por un aumento gradual en el tamaño de gránulo medio (diámetro medio del peso geométrico d_{gw}) como función de la cantidad aplicada de vehículo. En cambio, la aglomeración no controlada muestra un tamaño de gránulo que se incrementa rápidamente. Como demostración preliminar, los patrones de crecimiento del gránulo se comparan según las siguientes condiciones:

- Temperatura del aire de fluidización de entrada de temperatura ambiente: 20 °C-25 °C).
- 35 • Temperatura del aire de fluidización de entrada de 85 °C que da lugar a una temperatura del producto de aproximadamente 50 °C-60 °C.

Materiales de partida

Malla 125 de lactosa monohidrato

Polietilenglicol 6000

40 **Equipo**

Lecho fluidizado Strea-1 montado con una boquilla binaria de pulverizador superior.

Composiciones granulares

Lactosa 400 g

5 El PEG 6000 se incrementó gradualmente en experimentos separados (de un 0 % hasta aproximadamente un 60 % p/p en la composición final)

Condiciones del procedimiento

Los comprimidos se fabricaron igual que se describe en el ejemplo 1.

Configuración (aglomeración controlada)

Flujo de aire de entrada: 30-50 m por hora

10 Temperatura de aire de entrada: Temperatura ambiente (20 °C-25 °C) Temperatura del depósito: 90 °C

Presión del depósito: 1,5 bar correspondiente a un caudal de 14-15 g/min.

Temperatura del tubo: 85 °C

Temperatura del aire del atomizador: 100 °C

Temperatura del producto en equilibrio: 40 °C

15 **Configuración (aglomeración no controlada)**

Flujo de aire de entrada. 30-50 m³ por hora

Temperatura de aire de entrada: 85 °C

Temperatura del depósito: 90 °C

Presión del depósito: 1,5 bar correspondiente a un caudal de 14-15 g/min.

20 Temperatura del tubo: 85 °C

Temperatura del aire del atomizador: 100 °C

Temperatura del producto en equilibrio: 55 °C-65 °C.

Características del producto

25 Se pulverizaron cantidades incrementadas de PEG sobre las partículas de lactosa fluidizadas y se analizó la distribución del tamaño de partícula de los productos mediante un procedimiento de difracción láser, dispersando los aglomerados en el aire. La correlación entre el tamaño de gránulo medio (diámetro medio del peso geométrico, d_{gw}) y la cantidad de vehículo aplicada demuestra la diferencia entre la aglomeración controlada y no controlada, como se muestra en la figura 1 y la tabla 1. La tabla 1 incluye la desviación estándar geométrica s_g relacionada con la amplitud de la distribución del tamaño.

Temperatura del producto 40 °C-45 °C			Temperatura del producto 50 °C-60 °C		
Temperatura de aire de entrada: Ambiente			Temperatura de aire de entrada: 85 °C		
PEG, % p/p	D_{gw} , μm	S_g	PEG % p/p	D_{gw} , μm	S_g
0	55	2,37	0	55	2,37
17	151	2,09	13	343	1,98
26	261	2,09	15	513	1,48
38	328	2,06	25	980	1,43

Temperatura del producto 40 °C-45 °C			Temperatura del producto 50 °C-60 °C		
Temperatura de aire de entrada: Ambiente			Temperatura de aire de entrada: 85 °C		
PEG, % p/p	D_{gw} , μm	S_g	PEG % p/p	D_{gw} , μm	S_g
48	332	1,95			
60	450	1,8			

Tabla 1. Características del tamaño de partícula de los productos granulados producidos por aglomeración por pulverización de masa fundida en lecho fluidizado en condiciones de aire de entrada calentado y no calentado a diferentes concentraciones de PEG 6000 aplicadas. D_{gw} : Diámetro medio del peso geométrico. S_g : Desviación geométrica estándar.

5 **Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención)**

Mejora de las características de compresión del paracetamol aplicando la técnica de aglomeración controlada.

Se ha elegido el paracetamol como sustancia modelo que representa una sustancia con características de compresión deficientes. Mediante la incorporación de PEG 6000 por pulverización de masa fundida, es decir, pulverizando PEG 6000 fundido sobre el paracetamol, se obtiene un producto granular de paracetamol con excelentes características de fluidez y compresión del comprimido. Para obtener comprimidos con un tiempo de disgregación satisfactorio, se han añadido al producto Avicel PH 200 y Kollidon CL (superdisgregante)

Materiales de partida

Polietilenglicol 6000 (Hoechst)

Paracetamol (Unikem)

15 **Equipo**

Lecho fluidizado Strea-1 (Aeromatic-Fielder)

Condiciones del procedimiento

20 Se fundieron 300 g de PEG 6000 calentando a 90 °C en un depósito de presión. Se bombeó el vehículo fundido a través de un tubo calentado (85 °C) a la boquilla binaria en el lecho fluidizado a una presión del depósito de 1,5 bar. Se calentó el aire de atomización a 140 °C. La temperatura de aire de entrada del lecho fluidizado fue de 25 °C.

Se pulverizaron 241 g de PEG sobre 250 de paracetamol fluidizado a un caudal de 17 g/min. El rendimiento total fue de 491 g de granulado con una composición correspondiente a un 49,1 % p/p de PEG 6000 y un 50,9 % p/p de paracetamol. La temperatura máxima del producto fue de 36 °C al final del procedimiento.

Características del producto

25 La mediana del tamaño de partícula en volumen de 85 μm para el paracetamol se incrementó a 295 μm durante el procedimiento de aglomeración controlada. Se determinó la mediana del tamaño de partícula mediante difracción láser (Helos) dispersando las partículas en el aire.

Composición del comprimido

Paracetamol 44 %

30 PEG 6000 41 %

Avicel PH200 10 %

Kollidon CL 4 %

Estearato de magnesio 1 %

Se emplean el paracetamol y el PEG 6000 en la forma del producto granular obtenido como se describe anteriormente.

Se mezcla Avicel PH con el producto granular durante 2 minutos en un mezclador Turbula y después de añadir estearato de magnesio durante otros 0,5 minutos. Avicel PH200 (celulosa microcristalina) es suministrado por FMC, Kollidon CL por BASF y estearato de magnesio por Magnesia GmbH.

Compresión y características de los comprimidos

- 5 La compresión se realizó en una máquina de comprimir de punzón único Korsch EKO con conformación abovedada de 8 mm

Peso: 200 mg

Fuerza 87 mg

La dureza media del comprimido ($n = 10$) determinada en un aparato Schleuninger Modelo 6D fue de 77 N

- 10 La friabilidad fue de un 0,2 % determinada en un aparato de friabilidad de Roche

El tiempo medio de disgregación fue de 11 minutos (Ph. Eur)

La variación de peso ($n = 20$) correspondió a una DRD de un 0,6 %.

- 15 En conclusión, los comprimidos obtenidos a partir del granulado preparado por el procedimiento de aglomeración controlada fueron muy satisfactorios y solo se necesitó una concentración relativamente pequeña de excipientes de compresión para garantizar un proceso de compresión adecuado. Además, el ejemplo demuestra que es posible obtener un granulado que tiene una concentración relativamente alta de vehículo (aproximadamente un 50 % p/p) y al mismo tiempo tiene un tamaño de partícula adecuado para un procesamiento adicional.

Ejemplo 4

- 20 Biodisponibilidad *in vivo* en perros después de la administración de comprimidos que contienen un material particulado obtenido por el procedimiento de aglomeración controlada para preparar la composición farmacéutica de la presente invención - demostración preliminar.

- 25 El presente ejemplo ilustra que una composición que contiene un material particulado obtenido de acuerdo con el procedimiento para preparar la composición farmacéutica de la presente invención da lugar a una biodisponibilidad mejorada después de la administración oral a perros en comparación con las composiciones elaboradas por técnicas que, en general, se aceptan como útiles cuando se desea un aumento de la biodisponibilidad. En el presente ejemplo, se usan composiciones en forma de una nanosuspensión y una microemulsión para comparación.

La sustancia farmacéutica modelo empleado ilustra una sustancia farmacéutica que tiene una solubilidad acuosa muy baja de menos de 50 ng/ml, independientemente del pH. El peso molecular de la sustancia farmacéutica modelo es de aproximadamente 600 y tiene una lipofilia, es decir, un log P (octanol/agua) de 5,0.

- 30 La demostración preliminar se basa en una comparación de la biodisponibilidad de diferentes formulaciones orales y una inyección i.v. de la sustancia farmacéutica en perros ($n = 4$). los datos sobre la i.v. No se incluyen en este ejemplo los datos sobre la i.v.

Composiciones de tratamiento y pauta de tratamiento.

- 35 Tratamiento A (tratamiento de comparación): nanosuspensión que contiene un 2 % p/p de la sustancia farmacéutica modelo. Suspensión coloidal NanoCrystal™ de la sustancia farmacéutica modelo estabilizada con hidroxipropilcelulosa (HPC-SL). Proveedor: Elan pharmaceutical technologies, EE. UU. Ref. EPT NB: GOT-5747-170. La nanosuspensión contiene un 2 % de la sustancia farmacéutica modelo y un 1 % de HPC-SL (p/p). Un tratamiento consistió en la administración oral de 36,3 mg en una dosis única (aproximadamente 1,8 ml).

- 40 Tratamiento B (de acuerdo con la invención): comprimidos que contienen un material particulado. Los comprimidos contienen aproximadamente un 1 % p/p de la sustancia farmacéutica modelo. A continuación se describe la preparación de la composición usada en el Tratamiento B. Un tratamiento consistió en la administración oral de 6 comprimidos en una dosis única correspondiente a aprox. 37,5 mg.

- 45 Tratamiento C (de acuerdo con la invención): comprimidos que contienen un material particulado. Los comprimidos contienen aproximadamente un 5% p/p de la sustancia farmacéutica modelo. A continuación se describe la preparación de la composición usada en el Tratamiento C. Un tratamiento consistió en la administración oral de 2 comprimidos en una dosis única correspondiente a aprox. 42,4 mg.

Tratamiento D (tratamiento de comparación): cápsulas que contienen una microemulsión de la sustancia farmacéutica modelo. Cápsulas de gelatina blanda que contienen 7,3 mg de la sustancia farmacéutica modelo en un vehículo que consiste en un 40 % p/p de Softigen 767, un 15 % p/p de trietilcitrato y un 45 % p/p de polisorbato 80 (se añadió un

0,05 % de BHA en peso como antioxidante). Un tratamiento consistió en una dosis única de 5 cápsulas, equivalente a 36,5 mg de la sustancia farmacéutica modelo.

5 Tratamiento E (tratamiento de comparación): cápsulas que contienen una microemulsión de la sustancia farmacéutica modelo. Cápsulas de gelatina blanda que contienen 12,43 mg de la sustancia farmacéutica modelo en un vehículo que consiste en un 40 % p/p de Softigen 767, un 15 % p/p de trietilcitrato y un 45 % p/p de polisorbato 80 (se añadió un 0,05 % de BHA en peso como antioxidante). Un tratamiento consistió en una dosis única de 3 cápsulas, equivalente a 37,2 mg de la sustancia farmacéutica modelo.

Preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención usada en el Tratamiento B (5 mg de sustancia farmacéutica modelo)

10 **Preparación de un material particulado - Procedimiento de pulverización de masa fundida.**

Materiales de partida

Polietilenglicol 6000 (Hoechst)

Poloxámero 188 (BASF)

Sustancia farmacéutica modelo Avicel PH 101 (FMC)

15 **Equipo**

Lecho fluidizado Strea-1 (Aeromatic-Fielder)

Condiciones del procedimiento

20 Se fundieron 198,0 g de PEG 6000 y 85,0 g de Poloxámero 188 (70:30 p/p) calentando a 75 °C en un depósito de presión. Se disolvieron 6,21 g de sustancia farmacéutica modelo en los vehículos fundidos. Se bombeó la masa fundida a través de un tubo calentado (80 °C) a la boquilla binaria en el lecho fluidizado a una presión del depósito de 1,8 bar. Se calentó el aire de atomización a 140 °C. La temperatura de aire de entrada del lecho fluidizado fue de 22 °C.

25 Se pulverizaron 289 g de masa fundida sobre 300 g de Avicel PH 101 fluidizado a un caudal de 10 g/min. El rendimiento total fue de 589 g de granulado. La temperatura máxima del producto fue de 36 °C al final del procedimiento.

Característica del producto

Producto granular, de flujo libre, con un tamaño de partícula inferior a 0,7 mm.

Composición del comprimido (p/p)

30 Se obtuvieron comprimidos por compresión de una combinación en polvo que contenía el granulado obtenido como se describe anteriormente con estearato de magnesio.

Sustancia farmacéutica modelo 1,04 %

PEG 6000 33,26 %

Poloxámero 188 14,29 %

Avicel PH101 50,41 %

35 Estearato de magnesio 1,00 %

Se combinó el estearato de magnesio con el granulado durante 0,5 minutos en un mezclador Turbula.

Compresión y características de los comprimidos

La compresión se realizó en una máquina de comprimir de punzón único Korsch EKO con conformación abovedada de 11,5 mm Peso: 515 mg

40 Fuerza 5 mg

La dureza media del comprimido ($n = 10$) determinada en un aparato Schleuninger Modelo 6D fue de 105 N

El tiempo medio de disgregación fue de 21,5 minutos (Ph. Eur)

La variación de peso ($n = 20$) correspondió a una DRD de un 0,9 %.

Preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención usada en el Tratamiento C (20 mg de sustancia farmacéutica modelo)

Preparación de un material particulado - Procedimiento de pulverización de masa fundida.

Materiales de partida

- 5 Polietilenglicol 6000 (Hoechst)
- Poloxámero 188 (BASF)
- Sustancia farmacéutica modelo
- Avicel PH 101 (FMC)

Equipo

- 10 Lecho fluidizado Strea-1 (Aeromatic-Fielder)

Condiciones del procedimiento

- 15 Se fundieron 121,9 g de PEG 6000 y 52,3 g de Poloxámero 188 (70:30 p/p) calentando a 75 °C en un depósito de presión. Se disolvieron 20,96 g de sustancia farmacéutica modelo en los vehículos fundidos. Se bombeó la masa fundida a través de un tubo calentado (80 °C) a la boquilla binaria en el lecho fluidizado a una presión del depósito de 1,8 bar. Se calentó el aire de atomización a 140 °C. La temperatura de aire de entrada del lecho fluidizado fue de 22 °C.

Se pulverizaron 195 g de masa fundida sobre 200 g de Avicel PH 101 fluidizado a un caudal de 11,4 g/min. El rendimiento total fue de 395 g de granulado. La temperatura máxima del producto fue de 37 °C al final del procedimiento.

- 20 **Característica del producto**

Producto granular, de flujo libre, con un tamaño de partícula inferior a 0,7 mm.

Composición del comprimido (p/p)

Se obtuvieron comprimidos por compresión de una combinación en polvo que contenía el granulado obtenido como se describe anteriormente con estearato de magnesio.

- 25 Sustancia farmacéutica modelo 5,26 %
- PEG 6000 30,54 %
- Poloxámero 188 13,11 %
- Avicel PH101 50,09 %
- Estearato de magnesio 1,00 %

- 30 Se combinó el estearato de magnesio con el granulado durante 0,5 minutos en un mezclador Turbula.

Compresión y características de los comprimidos

La compresión se realizó en una máquina de comprimir de punzón único Korsch EKO

Conformación del comprimido conformación abovedada de 11,5 mm

Peso: 409 mg

- 35 Fuerza 20 mg

La dureza media del comprimido ($n = 10$) determinada en un aparato Schleuninger Modelo 6D fue de 41 N

El tiempo medio de disgregación fue de 5,5 minutos (Ph. Eur.)

La variación de peso ($n = 20$) correspondió a una DRD de un 1,3 %.

Diseño del estudio y resultados

El diseño del estudio fue un estudio cruzado, que incluyó a los cuatro perros en un grupo. En cada una de las seis semanas en total, se administró la dosis a los perros por vía oral el primer día de la semana, seguido de 6 días de recuperación. La primera semana los perros fueron asignados al tratamiento A, la segunda semana al tratamiento B.

5 Resumen de los parámetros farmacocinéticos. Perros Beagle después de una administración oral única de la sustancia farmacéutica modelo (\pm DE, $n = 4$).

Tratamiento	A	B	C	D	E
$t_{m\acute{a}x}$ (h)	2,2 \pm 0,5	2,8 \pm 0,5	4,3 \pm 3,2	2,8 \pm 1,3	2,0 \pm 0,0
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	19 \pm 8	52 \pm 15	29 \pm 17	35 \pm 13	42 \pm 6
AUC_{0-inf}^a (ng/ml)	206 \pm 108	489 \pm 187	290 \pm 184	318 \pm 144	318 \pm 65
F^b (%)	4,8 \pm 1,9	11 \pm 4	5,4 \pm 2,7	7,8 \pm 3,8	7,6 \pm 2,9
Calculado como $^a AUC_{\acute{u}lt} + C_{\acute{u}lt} \cdot t_{1/2,i.v.} / \ln 2$; $^b AUC_{0-inf,vo} \cdot D_{iv} / (AUC_{0-inf,iv} \cdot D_{vo})$					

10 A partir de los resultados dados anteriormente y en la fig. 5 se observa que el tratamiento B da lugar a una biodisponibilidad mejorada en comparación con todos los otros tratamientos empleados. Es en particular interesante observar que las composiciones que contienen la sustancia farmacéutica modelo en forma disuelta (tratamiento D y E) no dan lugar a una mejor biodisponibilidad que el tratamiento B y no hay una diferencia significativa en los valores de $t_{m\acute{a}x}$ obtenidos, es decir, el inicio del efecto terapéutico es el mismo aunque se utilice una composición sólida. El tratamiento C da lugar a una menor biodisponibilidad que el tratamiento B, lo que se puede explicar por el hecho de que la proporción entre la cantidad de sustancia farmacéutica en el vehículo es mayor en el tratamiento C que en el tratamiento B (dosis más alta en el tratamiento C que en el tratamiento B).

Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención)

15 Biodisponibilidad *in vivo* en perros después de la administración de comprimidos que contienen un material particulado - demostración preliminar II

20 El presente ejemplo ilustra que una composición que contiene un material particulado da lugar a una biodisponibilidad mejorada después de la administración oral a perros en comparación con las composiciones elaboradas por técnicas que, en general, se aceptan como útiles cuando se desea un aumento de la biodisponibilidad. En el presente ejemplo, se usan composiciones en forma de una nanosuspensión y una solución de ciclodextrina para comparación.

25 El modelo de sustancia farmacéutica empleado ilustra una sustancia farmacéutica que tiene una solubilidad acuosa muy baja de aproximadamente 50 μ g/ml en un tampón de fosfato pH 7,4. La sustancia farmacéutica modelo en este ejemplo tiene un pK_A de 8, un peso molecular de aproximadamente 450 y una lipofilia, es decir, un log P (octanol/tampón pH 7,4) de 6,0. Se emplea la sustancia farmacéutica modelo en forma de una sal de clorhidrato. La solubilidad acuosa de la sal también es muy baja.

Los resultados que se presentan a continuación se basan en un estudio de absorción en perros que comparan 6 formulaciones diferentes.

Formulación A (nanosuspensión)

Formulación B: Solución de ciclodextrina (Captisol)

30 Formulación C: Mezcla de SLS y la sustancia farmacéutica modelo (0,5:1)

Formulación D: Mezcla de SLS y la sustancia farmacéutica modelo (1:1)

Formulación E: Granulado con 10 % de Tween 80.

Formulación F: (granulado en cápsula) preparado por pulverización de masa fundida y usando Akosoft XP 3103.

35 A continuación se presenta un resumen del informe farmacocinético sobre el estudio.

Se preparó formulación problema A suspendiendo partículas de sustancia farmacéutica modelo nanonizadas en un vehículo de HPC al 0,5 % (HPC) (Klucel® MF EP, Hercules Inc.) y agua purificada. Se incluyó una suspensión similar en un estudio inicial donde dio como resultado una biodisponibilidad relativa media de solo 0,64 en comparación con una solución de Captisol® al 5 %. Sin embargo, se sospechaba que la suspensión inicial usada no era óptima, ya que

la distribución del tamaño de partícula estaba por encima del intervalo micrométrico. Posteriormente, se ha optimizado el procedimiento de micronización y se preparó la formulación problema A a partir de un lote de sustancia farmacéutica modelo, que contenía partículas en el intervalo nanométrico.

5 Se preparó formulación de referencia B disolviendo la sustancia farmacéutica modelo en un vehículo acuoso de éter sulfobutílico de β -ciclodextrina al 5 %, sal sódica (Captisol®, CyDex Inc).

Se preparó formulación problema C disolviendo lauril sulfato de sodio (SLS) en agua y añadiendo la solución a la sustancia del fármaco modelo gota a gota (sustancia farmacéutica modelo/SLS relación p/p 2:1). Se llenaron las cápsulas con la mezcla secada y lactosa.

10 Se preparó formulación problema D disolviendo SLS en agua y añadiendo la solución a la sustancia farmacéutica modelo gota a gota (sustancia farmacéutica modelo/SLS relación p/p 1:1). Se llenaron las cápsulas con la mezcla secada y lactosa.

Se preparó formulación problema E mediante granulación de masa fundida de la sustancia farmacéutica modelo, Tween 80 al 10 %, Kollidon VA64 al 2 %, almidón de maíz y lactosa. Se llenaron las cápsulas con el granulado.

15 Se preparó formulación problema F por pulverización de masa fundida de la sustancia farmacéutica modelo, Akosoft 3103 y lactosa. Se llenaron las cápsulas con el granulado obtenido. Akosoft 3103 es una mezcla de Akoline HH (C₈-C₁₀ monoglicéridos), Akosoft 36 (cocoglicérido hidrogenado) y Akofine NF (aceite de semilla de algodón hidrogenado) de Karlshamns AB. Todos son grasas o aceites saturados, es decir, no existen enlaces dobles, cadenas de PEG o grupos de ácido libre en los excipientes.

A continuación se describe con más detalle la preparación de la formulación problema F.

20 **Formulación problema F**

Preparación de un material particulado - Procedimiento de pulverización de masa fundida.

Materiales de partida

Akosoft XP 3103 (Karlshamn)

Sustancia farmacéutica modelo

25 Lactosa 350 M (DMV)

Equipo

Lecho fluidizado Strea-1 (Aeromatic-Fielder)

Condiciones del procedimiento

30 Se fundieron 153 g de Akosoft XP 3103 calentando a 70 °C en un depósito de presión. Se bombeó la masa fundida a través de un tubo calentado (80 °C) a la boquilla binaria en el lecho fluidizado a una presión del depósito de 0,3 bar. Se calentó el aire de atomización a 140 °C. La temperatura de aire de entrada del lecho fluidizado fue de 22 °C.

Se pulverizaron 114 g de masa fundida sobre un material fluidizado que consistía en 256,5 g de lactosa 350 M y 43,5 g de sustancia farmacéutica modelo a un caudal de 30 g/min. El rendimiento total fue de 414 g de granulado. La temperatura máxima del producto fue de 32 °C al final del procedimiento.

35 **Característica del producto**

Producto granular con un tamaño de partícula inferior a 0,7 mm.

Se introdujo el producto en cápsulas (500 mg correspondientes a 30 mg base).

Diseño del estudio y dosificación

40 Se realizó el estudio en un diseño cruzado. Después de un período previo a la dosis de cinco días, se administraron las formulaciones problema en intervalos de tres o cuatro días. Se administraron las formulaciones problema en el orden B, A, C, D, E y F.

En los días de dosificación, a cada perro se le administró por la mañana 30 mg de la sustancia farmacéutica modelo (con respecto a la base) independientemente del peso corporal. El nivel de dosis elegido se basó en estudios previos con la sustancia farmacéutica modelo en perros Beagle.

45 **Resultados farmacocinéticos**

En la fig. 6 se presentan las concentraciones séricas medias frente al tiempo. Para mayor claridad se omiten en la figura las desviaciones estándar. En la tabla a continuación se muestran los datos.

5 La concentración de la sustancia farmacéutica modelo en la muestra de suero tomada del perro F1131 a las 24 horas es alta en comparación con las concentraciones observadas en puntos temporales previos. El reanálisis confirmó el resultado y, por lo tanto, el aumento de la concentración sérica tardío se podría deber a una absorción retardada del compuesto investigado.

En la tabla siguientes se proporcionan los parámetros farmacocinéticos para la sustancia farmacéutica modelo estimados por análisis no compartimental estándar.

10 Para la solución de referencia se observó un $t_{m\acute{a}x}$ medio de 2,5 horas. Los otros tratamientos dieron como resultado valores de $t_{m\acute{a}x}$ medios de 2,3 horas (HPC - formulación A), 3,0 horas (sustancia farmacéutica modelo/SLS 2:1 - formulación C), 3,8 horas (Akosoft 3103 - formulación F), 4,8 horas (Tween 80/Kollidon VA64 - formulación E) y 8,3 horas (sustancia farmacéutica modelo/SLS 1:1 - formulación D). El último valor medio de $t_{m\acute{a}x}$ es alto debido a la contribución extrema del perro F1131 (véase anteriormente). Si se omite este punto de datos, se observa un $t_{m\acute{a}x}$ medio de 3,0 horas.

15 Con una concentración sérica máxima media de $123 \text{ nmol}\cdot\text{l}^{-1}$ la formulación de Akosoft 3103 (formulación F) dio un valor casi similar a la solución de referencia a $124 \text{ nmol}\cdot\text{l}^{-1}$. En el otro extremo, los tratamientos con SLS (formulaciones C y D) dieron como resultado valores de $C_{m\acute{a}x}$ medios de $31,5 \text{ nmol}\cdot\text{l}^{-1}$ (sustancia farmacéutica modelo/SLS 2:1) y $50,3 \text{ nmol}\cdot\text{l}^{-1}$ (sustancia farmacéutica modelo/SLS 1:1). De nuevo, el valor medio sería más pequeño si se omitiera el punto de datos de 24 horas para la formulación D. La administración de las formulaciones con HPC y Tween
20 80/Kollidon VA64 dio como resultado valores de $C_{m\acute{a}x}$ medios de $87,9 \text{ nmol}\cdot\text{l}^{-1}$ y $85,3 \text{ nmol}\cdot\text{l}^{-1}$, respectivamente.

En la tabla de la página siguiente se proporcionan parámetros farmacocinéticos individuales y medios ($n = 4$) de la sustancia farmacéutica modelo empleada en el ejemplo 5 después de la administración de 30 mg a perros Beagle. Tratamiento A: HPC al 0,5 % (ac.), Tratamiento B: Captisol® 5 % (ac.), Tratamiento C: sustancia farmacéutica modelo/SLS (2:1), Tratamiento D: sustancia farmacéutica modelo/SLS (1:1), Tratamiento E: Tween 80, Kollidon VA64,
25 almidón de maíz y lactosa, Tratamiento F: Akosoft® 3103.

Tratamiento ^{a)}	Animal	Dosis ^{b)} (nmol/kg)	t _{max} (h)	C _{max} (nmol·l ⁻¹)	AUC _{0-t} (nmol·h·l ⁻¹)	AUC _{0-inf} (nmol·h·l ⁻¹)	AUC _{%residual}	t _{1/2} ^{c)} (h)	CL/F (l·kg ⁻¹ · h ⁻¹)	V _z /F (l·kg ⁻¹)	F _{rel,inf} ^{d)}	F _{rel,t} ^{e)}
A	F 1131	4381	2,0	82,3	617	657	8,1	3,9	6,67	37,6	0,58	0,57
	F 1132	4440	2,0	61,3	407	418	2,7	4,3	10,6	66,2	0,52	0,52
	F 1138	4595	3,0	109	1025	1067	4,0	4,9	4,31	30,6	0,95	0,94
	F 1139	5016	2,0	99,0	751	780	3,7	4,7	6,40	44,0	1,04	1,04
	Media		2,3	87,9	700	731	4,1	4,5	7,0	44,6	0,77	0,77
	CV %		21,7	23,7	37,0	36,9	34,9	9,85	37,5	34,5	33,9	33,9
B (referencia)	F 1131	4730	3,0	145	1163	1231	5,5	6,3	3,84	29,6	-	-
	F 1132	4794	3,0	101	842	873	3,5	4,7	6,49	37,2	-	-
	F 1138	4995	2,0	141	1180	1217	3,0	4,7	4,11	27,6	-	-
	F 1139	5580	2,0	107	804	832	3,4	4,7	6,71	45,4	-	-
	Media		2,5	124	997	1038	3,9	4,9	5,0	35,0	-	-
	CV %		23	18	20	21	29	6,1	27	23	-	-
C	F 1131	4762	3,0	12,5	78	95	17	4,1	50,2	297	0,08	0,07
	F 1132	4794	3,0	8,63	63	66	20	4,3	73,0	455	0,08	0,06
	F 1138	5030	3,0	6,86	51	73	30	6,1	69,3	608	0,06	0,04
	F 1139	5580	3,0	98,0	781	817	4,4	4,9	6,83	48,2	0,98	0,97
	Media		3,0	31,5	241	263	17,9	4,9	50	352,1	0,30	0,29
	CV %		0,0	141	150	141	58,9	18,4	61,0	67,9	151	158
D	F 1131	4730	24	32,5	321	610	47	6,2	7,75	68,9	0,11	0,28
	F 1132	4826	2,0	34,1	291	339	14	4,7	14,2	96,1	0,27	0,23
	F 1138	4995	3,0	27,7	236	249	5,1	5,2	20,0	150	0,20	0,20
	F 1139	5537	4,0	107	913	957	4,6	4,9	6,80	41,1	1,16	1,14
	Media		8,3	50,3	440	539	17,7	5,3	12	89,0	0,44	0,46
	CV %		127	75,3	72,1	59,0	113	12,6	64,3	52,2	111	98,5

Tratamiento ^{a)}	Animal	Dosis ^{b)} (nmol/kg)	t _{máx} (h)	C _{máx} (nmol·l ⁻¹)	AUC _{Co-t} (nmol·h·l ⁻¹)	AUC _{Co-inf} (nmol·h·l ⁻¹)	AUC _{%residual}	t _{1/2} ^{c)} (h)	CL/F (l·kg ⁻¹ ·V ₂ F (l·kg ⁻¹) ⁻¹ ·h ⁻¹)	F _{rel,inf} ^{d)}	F _{rel,t} ^{e)}	
E	F 1131	4826	6,0	43,2	575	752	24	10	6,42	95,4	0,60	0,48
	F 1132	4859	6,0	78,8	802	835	4,0	4,5	6,82	38,1	0,94	0,94
	F 1138	5030	3,0	102	956	1015	5,8	5,5	4,95	39,0	0,83	0,80
	F 1139	5537	4,0	117	1058	1118	5,3	5,2	6,00	37,4	1,35	1,33
	Media		4,8	85,3	848	930	9,8	6,3	5,5	52,5	0,93	0,89
	CV %		31,3	37,7	24,8	17,9	97,1	39,7	12,8	54,5	33,7	39,6
F	F 1131	4762	3,0	152	1334	1414	5,7	5,3	3,37	25,6	1,14	1,14
	F 1132	4826	4,0	99,1	839	867	3,3	4,4	5,56	35,1	0,99	0,99
	F 1138	5102	4,0	88,1	881	926	4,8	5,0	6,51	40,1	0,74	0,73
	F 1139	5537	4,0	153	1210	1266	4,4	4,8	4,37	30,1	1,53	1,52
	Media		3,8	123	1066	1118	4,6	4,9	4,7	32,7	1,10	1,10
	CV %		13,2	27,9	22,9	23,6	21,6	7,70	22,2	19,2	30,0	31,0

Se calcularon las dosis individuales usadas en el análisis farmacocinético mediante $D \cdot CF/M_w \cdot BW$; D es la dosis administrada con respecto a la base (ng), M_w es el peso molecular de la sustancia farmacéutica modelo (ng/nmol), BW es el peso corporal del animal (kg) y CF es el factor de corrección determinado a partir del análisis de las formulaciones problema. Se calculó la $t_{1/2}$ a partir de los valores de A estimados a partir de los puntos de datos a las 2-8 horas (I), 2-12 horas (II), 2-24 horas (III), 3-12 horas (IV), 3-24 horas (V), 4-24 horas (VI), 6-12 horas (VII) y 6-24 horas (VIII)

Se calculó $F_{rel,inf}$ como $F_{rel} = AUC_{0-inf}^{probl} \cdot Dosis^{ref} / AUC_{0-inf}^{ref} \cdot Dosis^{probl}$

Se calculó $F_{rel,t}$ como $F_{rel} = AUC_{0-t}^{probl} \cdot Dosis^{ref} / AUC_{0-t}^{ref} \cdot Dosis^{probl}$

Los valores medios para la biodisponibilidad relativa (respecto a la solución de ciclodextrina) fueron casi idénticos, independientemente del cálculo realizado con respecto a la curva de concentración sérica en el tiempo hasta el infinito (AUC_{0-inf}) o hasta la última concentración mensurable (AUC_{0-t}). Los valores medios para el último parámetro del AUC fueron 997 $nmol \cdot h \cdot l^{-1}$ (formulación de referencia), 1066 $nmol \cdot h \cdot l^{-1}$ (Akosoft 3103), 848 $nmol \cdot h \cdot l^{-1}$ (Tween 80/Kollidon VA64), 700 $nmol \cdot h \cdot l^{-1}$ (HPC), 440 $nmol \cdot h \cdot l^{-1}$ (sustancia farmacéutica modelo/SLS 1:1) y 241 $nmol \cdot h \cdot l^{-1}$ (sustancia farmacéutica modelo/SLS 2:1). Los valores bajos para las dos formulaciones de SLS están en consonancia con los valores bajos de $C_{máx}$ observados para estas formulaciones.

Los valores de biodisponibilidad relativa media correspondientes fueron 1,10 (Akosoft 3103), 0,89 (Tween 80/Kollidon VA64), 0,77 (HPC), 0,46 (sustancia farmacéutica modelo/SLS 1:1) y 0,29 (sustancia farmacéutica modelo/SLS 2:1).

No se esperaba la baja biodisponibilidad relativa observada para las dos formulaciones con SLS como una formulación similar, aunque con una proporción sustancia farmacéutica modelo/SLS de 2:1, administrada en un estudio previo, dio como resultado una biodisponibilidad relativa media de 1,20. Aparentemente hay una concentración crítica por debajo de la cual las propiedades potenciadas de disolución y absorción de SLS son limitadas.

Todas las formulaciones administradas al animal F 1039 dieron como resultado una biodisponibilidad relativa (basada en el AUC_{0-inf}) alrededor o por encima de la unidad (intervalo 0,98-1,53). La biodisponibilidad relativa determinada en este perro para las diferentes formulaciones, por lo tanto, contribuye considerablemente a la F_{rel} media. Así ocurre especialmente para las dos formulaciones de SLS donde la biodisponibilidad relativa es muy baja para los otros tres perros.

Cuando se excluyó a este perro, se encontraron valores medios de 0,24 y 0,06 para las proporciones de sustancia farmacéutica modelo/SLS de 1:1 y 2:1, respectivamente.

La semivida aparente media determinada después de la administración de los diversos tratamientos fue de 4,5 horas (suspensión de HPC), 4,8 horas (Captisol® 5 % y sustancia farmacéutica modelo/SLS 2:1), 4,9 horas (Akosoft 3103), 5,2 horas (sustancia farmacéutica modelo/SLS 1:1) y 6,4 horas (Tween 80/Kollidon VA64). Los aclaramientos orales medios (CL/F) fueron similares para los tratamientos con HPC (7,01 $l \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$), Captisol® 5 % (5,04 $l \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$), Tween 80/Kollidon VA64 (5,54 $l \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$) y Akosoft 3103 (4,70 $l \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$). Como consecuencia de los bajos valores de AUC_{0-inf} , los dos tratamientos con SLS muestran valores de CL/F relativamente altos a 12 $l \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ (sustancia farmacéutica modelo/SLS 1:1) y 50 $l \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ (sustancia farmacéutica modelo/SLS 2:1).

Los volúmenes de distribución medios (V_z/F) observados fueron 29,6 $l \cdot kg^{-1}$ (HPC), 32,7 $l \cdot kg^{-1}$ (Akosoft 3103), 34,9 $l \cdot kg^{-1}$ (Captisol® 5 %) y 52,5 $l \cdot kg^{-1}$ (Tween 80/Kollidon VA64). De nuevo, los valores para las dos formulaciones de SLS fueron relativamente más altos a 158 $l \cdot kg^{-1}$ y 352 $l \cdot kg^{-1}$.

Los parámetros farmacocinéticos estimados para la solución de referencia fueron consecuentes con los valores encontrados en un estudio de formulaciones previo realizado en animales idénticos.

Como complemento de estos datos, se han preparado otras formulaciones que incluyen formulaciones de Captisol: B (similar a la del estudio anterior), y tres formulaciones G, H y I. Estas formulaciones incluyen mezclas de glicéridos.

Se han fabricado las formulaciones G, H e I (granulado en cápsula) mediante pulverización de masa fundida.

Preparación de la formulación problema G, H y I

Preparación de un material particulado - Procedimiento de pulverización de masa fundida.

45 Materiales de partida

Kirrol C 8-50 (monodiglicérido en ácidos grasos de cadena media) (Cognis) Viscoleo (triglicéridos de cadena media) (Grunau Illertissen)

Rylo MG 18 Pharma (Danisco Cultor) Lauril sulfato de sodio (Millichem Limited) Palmitato de ascorbilo (Merck)

Sustancia farmacéutica modelo (se usa la misma sustancia en todo el ejemplo 5) Lactosa 350 M (DMV)

Equipo

Lecho fluidizado Strea-1 (Aeromatic-Fielder)

Composiciones

<i>Material.</i>	<i>Formulación</i>	<i>Formulación H</i>	<i>Formulación I</i>
	<i>G</i>	<i>g</i>	<i>g</i>
	<i>g</i>		
<i>Rylo MG 18</i>	25,8	25,8	25,8
<i>Viscoleo</i>	21,2	21,2	21,2
<i>Kimol</i>	21,2	21,2	21,2
<i>Fármaco modelo</i>	50,2	50,2	25,1
<i>Lactosa 350 M</i>	202,1	248,1	275,7
<i>SLS</i>	46,0	-	-
<i>Palmitato de ascorbilo</i>	1,8	1,8	1,8

Condiciones del procedimiento

- 5 Las condiciones del procedimiento son similares para la formulación G, H y I.

Se fundió Rylo MG 18 calentando a 70 °C en un depósito de presión y se añadieron los líquidos Viscoleo y Kirnol. Se bombeó la masa fundida a través de un tubo calentado (80 °C) a la boquilla binaria en el lecho fluidizado a una presión del depósito de 0,2 bar. Se calentó el aire de atomización a 140 °C. La temperatura de aire de entrada del lecho fluidizado fue de 22 °C.

- 10 Se pulverizó la masa fundida sobre material fluidizado que consiste en materiales particulados, que incluyen la sustancia farmacéutica modelo, lactosa y palmitato de ascorbilo y para la formulación G; lauril sulfato de sodio. El caudal fue de 20-30 g/min. La temperatura máxima del producto fue de 32 °C al final del procedimiento.

Característica del producto granular con un tamaño de partícula inferior a 0,7 mm.

- 15 Se introdujo el producto en cápsulas (250 mg correspondientes a 30 mg base para la Formulación G y H). 500 mg correspondientes a 30 mg base para la formulación I.

Ejemplo 6**Demostración preliminar basada en datos del proyecto de desarrollo con nifedipino**

- 20 El nifedipino es una sustancia cristalina amarilla, prácticamente insoluble en agua con una solubilidad de <56 mg/l a 25 °C. Tiene un peso molecular de 346,3 y un intervalo de fusión entre 172 °C-174 °C. El log P calculado es 2,5 y el valor medido experimental es 2,2. El nifedipino se absorbe rápida y completamente después de la administración oral de los productos comercializados; sin embargo, una cápsula de liberación inmediata solo produce una biodisponibilidad de entre un 30 y un 60 %.

- 25 La demostración preliminar se basa en una comparación de la biodisponibilidad de diferentes formulaciones orales con una solución de la sustancia farmacéutica como referencia, en perros en un diseño cruzado. A continuación se proporciona un resumen que incluye información detallada sobre el procedimiento de pulverización de masa fundida y la compresión (Tratamiento B y C)

Tratamiento A**Solución de nifedipino en PEG 400.****Composición**

Nifedipino 2 % p/p

PEG 400 98 % p/p

1 ml por cápsula (corresponde a 20 mg de nifedipino)

Tratamiento B

- 5 Comprimido liso de 20 mg de Adalat® Bayer

Tratamiento C

Comprimidos preparados a partir de un material particulado usado en la composición farmacéutica de la presente invención mediante pulverización de masa fundida. Se contempla que el nifedipino esté presente en PEG/poloxámero como una solución sólida.

- 10 **Procedimiento de pulverización de masa fundida**

Materiales de partida

Polietilenglicol 6000 (Hoechst)

Poloxámero 188 (BASF)

Nifedipino (Sigma-Aldrich)

- 15 Malla de lactosa 200 (DMV)

Equipo

Lecho fluidizado Strea-1 (Aeromatic-Fielder)

Condiciones del procedimiento

- 20 Se fundieron 264,6 g de PEG 6000 y 113,4 g de Poloxámero 188 (70:30 p/p) calentando a 90 °C en un depósito de presión. Se disolvieron 15,27 g de sustancia farmacéutica en los vehículos fundidos. Se bombeó la masa fundida a través de un tubo calentado (85 °C) a la boquilla binaria en el lecho fluidizado a una presión del depósito de 1,6 bar. Se calentó el aire de atomización a 140 °C. La temperatura de aire de entrada del lecho fluidizado fue de 22 °C.

Se pulverizaron 308 g de masa fundida sobre 300 g de lactosa fluidizada a un caudal de 17 g/min. El rendimiento total fue de 608 g de granulado. La temperatura máxima del producto fue de 37 °C al final del procedimiento.

- 25 **Característica del producto**

Producto granular, de flujo libre, con un tamaño de partícula inferior a 0,7 mm

Composición del comprimido

Nifedipino 1,94 % p/p

PEG 6000 33,71 % p/p

- 30 Poloxámero 188 14,45 % p/p

Avicel PH101 48,90 % p/p

Estearato de magnesio 1,00 % p/p

Se combinó el estearato de magnesio con el granulado durante 0,5 minutos en un mezclador Turbula.

Compresión y características de los comprimidos

- 35 La compresión se realizó en una máquina de comprimir de punzón único Korsch EKO con conformación de compuesto de 8 mm

Peso: 260 mg

Fuerza 5 mg

- 40 La dureza media del comprimido ($n = 10$) determinada en un modelo 6D de Schleuniger fue de 97 N El tiempo de disgregación medio fue de 11,3 minutos (Ph. Eur)

La variación de peso ($n = 20$) correspondió a una DRD de un 1,15 %.

Dosificación de 4 comprimidos (20 mg) en una cápsula.

Dosificación

- 5 A un perro se le administraron las 3 formulaciones diferentes A, B y C con 3 días entre cada dosis. Se obtuvieron 2 ml de muestras de sangre antes de la dosis y 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración. Se realizó el análisis de nifedipino en muestras plasmáticas respectivas.

Resultados farmacocinéticos

En la tabla a continuación se muestran los datos farmacocinéticos

Formulación	A	B	C
T _{máx} (h)	0,5	0,5	1,0
C _{máx} (ng/ml)	66,6	22,0	61,0
AUC _{0-inf} ^a (ng h/ml)	172,2	22,2	53,1
F _{rel} ^b (%)	100	12,9	30,8
Calculado como ^a AUC _{últ+C_{últ}} / λ _z ; ^b AUC _{0-inf,vo} * D _{ref} / (AUC _{0-inf,ref} * D _{vo})			

- 10 Se calcula la biodisponibilidad F_{rel} en relación con la formulación A, que representa una solución de nifedipino en PEG 400. En la figura 7 se muestran los perfiles plasmáticos correspondientes.

Conclusión

Aparentemente, la solución sólida de nifedipino en PEG6000/Poloxámero (formulación C) da como resultado una biodisponibilidad significativamente mayor en comparación con una formulación de comprimido simple (Adalat).

Ejemplo 7 (no de acuerdo con la invención)

- 15 Neusilin como material de absorción en aglomeración controlada.

Antecedentes

Se ha establecido que el silicato de magnesio y aluminio (Carrisorb, Gelsorp, Magnabite) es adecuado para la absorción de líquidos y se usa comúnmente como un incrementador de la viscosidad, un disgregante de comprimidos y un agente aglutinante de comprimidos.

- 20 Neusilin (Fuji Chemical Industries) es un aluminometasilicato de magnesio basado en una reacción polimérica de silicato de sodio que tiene una estructura de siloxano (patente de EE. UU. 3.959.444) en combinación con una mezcla de aluminato de sodio y sales de magnesio.

Neusilin US2 es un material de flujo libre secado por pulverización con un tamaño de partícula de aprox. 80 μm y una superficie específica de 300 m²/g.

- 25 Se han realizado dos experimentos (A y B) donde se pulveriza PEG 6000 sobre Neusilin fluidizado en un lecho fluidizado Strea-1.

Se realiza el experimento A en condiciones de aglomeración controlada, manteniendo la diferencia de temperatura por encima de 10 °C entre el producto y el punto de fusión de PEG 6000 (59 °C).

- 30 Se realiza el experimento B en condiciones de calentamiento del aire de entrada (50 °C-70 °C), dando como resultado una temperatura del producto por debajo de la diferencia de temperatura de 10 °C.

Experimento A

Equipo

Lecho fluidizado Strea-1 (Aeromatic-Fielder)

Condiciones del procedimiento

Se fundieron 1000 g de PEG 6000 calentando a 90 °C en un depósito de presión. Se bombeó la masa fundida a través de un tubo calentado (85 °C) a la boquilla binaria en el lecho fluidizado a una presión del depósito de 1,5 bar. Se calentó el aire de atomización a 140 °C. La temperatura de aire de entrada del lecho fluidizado fue de 22 °C.

- 5 Se pulverizaron 584 g de masa fundida sobre 150 g de Neusilin US2 fluidizado a un caudal de 19 g/min. El rendimiento total fue de 734 g de granulado. La temperatura máxima del producto fue de 45 °C al final del procedimiento. La concentración de PEG 6000 en el material particulado obtenido fue de un 79,6 % p/p.

Característica del producto

Producto granular, de flujo libre, con un d_{gw} de tamaño de partícula de 409 µm.

Composición del comprimido

- 10 PEG 6000 79,6 %
Neusilin 20,4 %

Compresión y características de los comprimidos

La compresión se realizó en una máquina de comprimir de punzón único Korsch EKO. No fue necesario añadir otros excipientes para el procedimiento de compresión

- 15 **Conformación de comprimido copa de compuesto de 8 mm**

Peso: 200 mg

La dureza media del comprimido ($n = 10$) determinada en un modelo 6D de Schleuniger fue de 48,6 N El tiempo de disgregación medio fue de 22,4 minutos (Ph. Eur)

La variación de peso ($n = 20$) correspondió a una DRD de un 0,6 %. Experimento B

- 20 **Equipo**

Lecho fluidizado Strea-1 (Aeromatic-Fielder)

Condiciones del procedimiento

- 25 Se fundieron 800 g de PEG 6000 calentando a 90 °C en un depósito de presión. Se bombeó la masa fundida a través de un tubo calentado (85 °C) a la boquilla binaria en el lecho fluidizado a una presión del depósito de 1,5 bar. Se calentó el aire de atomización a 140 °C. La temperatura de aire de entrada del lecho fluidizado fue de 60 °C.

Se pulverizaron 505 g de masa fundida sobre 150 g de Neusilin US2 fluidizado a un caudal de 19 g/min. El rendimiento total fue de 655 g de granulado. La temperatura máxima del producto fue de 58 °C al final del procedimiento.

Característica del producto

Producto granular, de flujo libre, con un tamaño de partícula inferior a 0,7 mm.

- 30 **Composición del comprimido**

PEG 6000 77,1 %
Neusilin 22,9 %

Compresión y características de los comprimidos

La compresión no fue posible debido a la adhesión a los punzones.

- 35 **Conclusión**

Neusilin US2 actúa como un agente de absorción para el vehículo fundido pulverizado sobre el material fluidizado.

- 40 Sorprendentemente, era aplicable una cantidad alta de vehículo correspondiente a una cantidad total de vehículo que excede de un 80 % sin llegar a una aglomeración no controlada. En el Experimento A, la diferencia de temperatura entre el producto y el punto de fusión del vehículo excedió de 10 °C. Además, se realizó con éxito la compresión directa del producto sin añadir lubricante.

Incrementar la temperatura de entrada del lecho fluidizado (Experimento B) que excede de los límites de temperatura para la aglomeración controlada (reconocida para los excipientes tradicionalmente empleados) no dio como resultado una aglomeración no controlada como se esperaba. Lo más probable es que esto se deba a la alta capacidad de

absorción de Neusilin que evita que el líquido de la superficie libre forme enlaces entre las partículas fluidizadas. Sin embargo, al final del proceso se produjo una aglomeración no controlada (77,1 % PEG 6000). La compresión directa del producto no fue posible debido a la adhesión a los punzones que indica PEG libre en la superficie en los aglomerados, lo que se podría deber a la elevada temperatura del producto en el procedimiento de aglomeración.

- 5 En resumen, es posible obtener una aglomeración controlada incluso en aquellos casos donde está presente una diferencia de temperatura nula o pequeña entre el vehículo y la segunda composición. Esto se aplica especialmente para sustancias como Neusilin y similares.

Ejemplo 8 (no de acuerdo con la invención)

Efecto lubricante de Neusilin en comparación con estearato de magnesio y Aerosil 200

- 10 Se produjo un granulado pegajoso por aglomeración controlada. Se aplicó PEG 1500 (intervalo de fusión de aproximadamente 44 °C hasta aproximadamente 48 °C) sobre una malla de lactosa 200 en un lecho fluidizado Strea-1. La composición del producto fue como sigue:

Malla de lactosa 200 300 g

PEG 1500 200 g

- 15 Se tamizó el granulado a través de un tamaño de malla de 0,71 mm.

Se combinó una parte del granulado con las diferentes sustancias durante 3 minutos en un

mezclador Turbula para determinar cualquier efecto lubricante. Dos de las sustancias utilizadas, a saber, estearato de magnesio y Aerosil, son lubricantes conocidos. Las sustancias empleadas fueron:

Neusilin ULF2 (Fuji Chemical Industries)

- 20 Estearato de magnesio (Magnesia GmbH)

Se produjeron los comprimidos Aerosil 200 (dióxido de silicio coloidal) (Degussa AG) en una máquina de comprimir de punzón único Korsch EKO,

equipada con un transductor de fuerza en el dispositivo de llenado que mide la fuerza para empujar fuera el comprimido desde el punzón inferior.

- 25 Diámetro del comprimido 8 mm. Conformación del comprimido: Copa del compuesto

Peso del comprimido: 200 mg

En la tabla a continuación se resumen los resultados

Lubricante	Cone. %	Adhesión a punzones de comprimidos	Fuerza de empuje media N
Neusilin	2	no	4,5
	4	no	1,1
Estearato de Mg	1	Adhesión	n.m.
Aerosil 200	0,5	Adhesión	n.m
	1	Adhesión	n.m

Conclusión

- 30 Neusilin y Aerosil proporcionaron una excelente fluidez al producto granular pegajoso, mientras que el estearato de magnesio no tuvo este efecto. Aerosil se usa normalmente como lubricante en concentraciones por debajo de un 0,5 % y se usa principalmente para mejorar la fluidez de los materiales cohesivos.

- 35 La propiedad antiadhesiva de Neusilin es superior tanto al estearato de magnesio como a Aerosil. Se comprimieron los gránulos combinados con un 2 o un 4 % de Neusilin sin ninguna adhesión a los punzones. Como se muestra en la tabla, la adhesión al punzón inferior disminuyó significativamente al incrementarse la concentración de Neusilin de un 2 a un 4 %. No se monitorizó (n.m.) la fuerza de empuje para los otros lubricantes ya que la compresión de los comprimidos no fue posible debido a la adhesión inmediata a los punzones.

Por tanto, los resultados demuestran que Neusilin es un excelente lubricante que tiene propiedades antiadhesivas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un material particulado que consiste en una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa, un vehículo hidrófilo que tiene un punto de fusión de al menos 25 °C y un material sólido, de modo que el material particulado obtenible por aglomeración controlada del material sólido
- 5 i) pulveriza una primera composición que comprende el vehículo en forma fundida sobre una segunda composición que comprende el material sólido, teniendo la segunda composición una temperatura al menos 10 °C por debajo del punto de fusión de la primera composición, en la que una o más sustancias terapéuticamente y/o profilácticamente activas están presentes en la primera composición, y
- 10 ii) mezcla o trabaja mecánicamente la segunda composición sobre la cual se pulveriza la primera composición para obtener un material particulado que tiene un diámetro medio del peso geométrico d_{gw} de 20 μm a 2000 μm ,
- y en la que el vehículo hidrófilo es una mezcla de polietilenglicol y un poloxámero.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración del vehículo en el material particulado es de un 5 a un 95 % p/p, tal como, por ejemplo, de un 5 a un 90 % p/p, de un 5 a un 85 % p/p, de un 5 a un 80 % p/p, de un 10 a un 75 % p/p, de un 15 a un 75 % p/p, de un 20 a un 75 % p/p, de un 25 % a un 75 % p/p, de un 30 % a un 75 % p/p, de un 35 % a un 75 % p/p, de un 25 % a un 70 % p/p, de un 30 % a un 70 % p/p, de un 35 % a un 70 % p/p, de un 40 % a un 70 % p/p, de un 45 % a un 65 % p/p o de un 45 % a un 60 % p/p.
- 15
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa tiene una solubilidad acuosa a 25 °C y un pH de 7,4 de como máximo 3 mg/ml.
- 20
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa se disuelve o dispersa en el vehículo.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el material sólido comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en cargas, aglutinantes, disgregantes, fluidificantes, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de ajuste del pH, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes tensioactivos y antioxidantes.
- 25
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el crecimiento del tamaño de partícula del material particulado se controla por solidificación rápida del vehículo en la segunda composición.
- 30
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que está libre de agua.
8. Una forma farmacéutica sólida que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
9. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 8 en forma de polvos, comprimidos, cápsulas o sobres.
- 35
10. Un comprimido para uso oral obtenible por compresión directa y que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

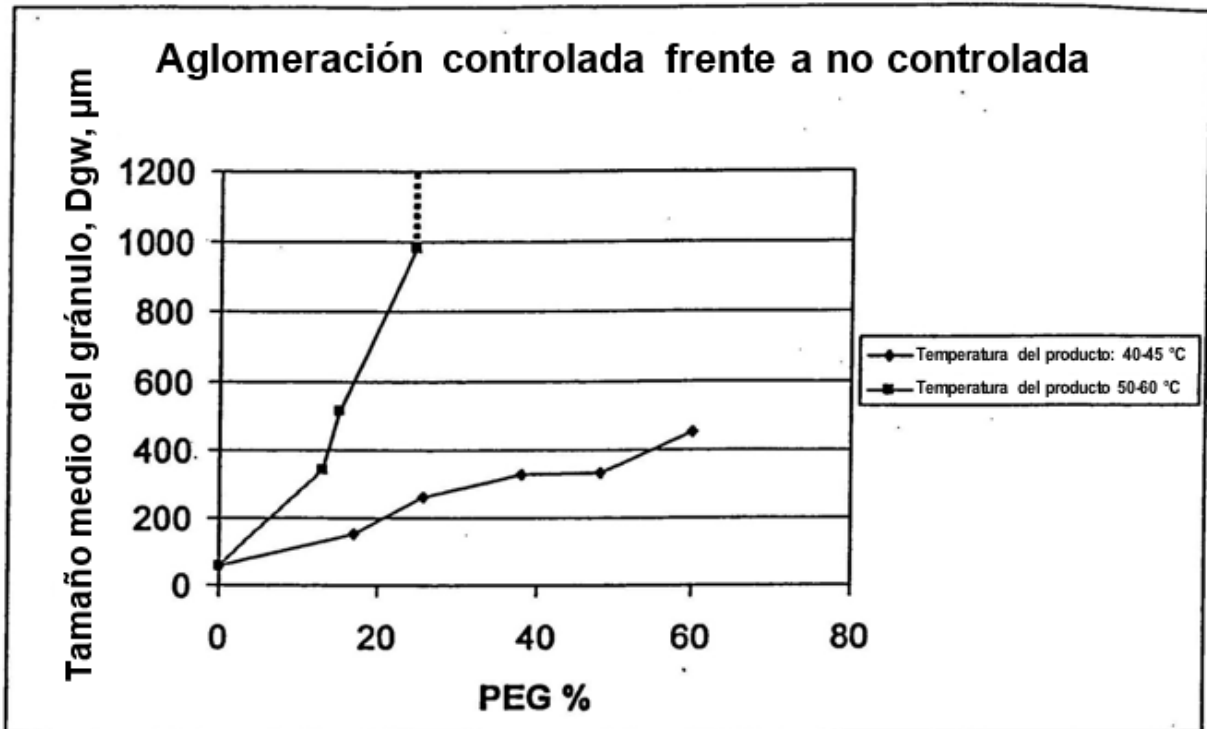


Fig. 1

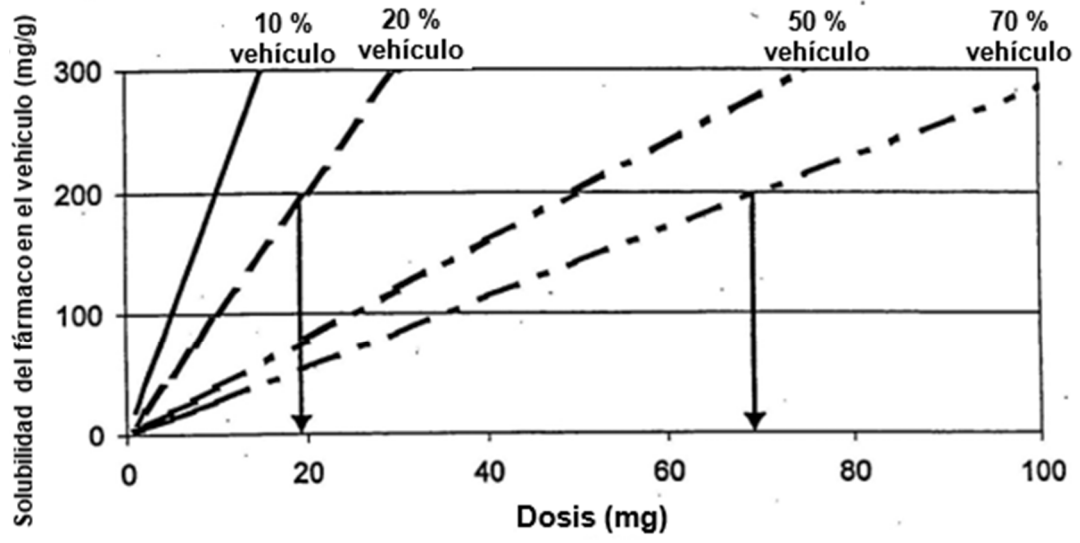


Fig. 2

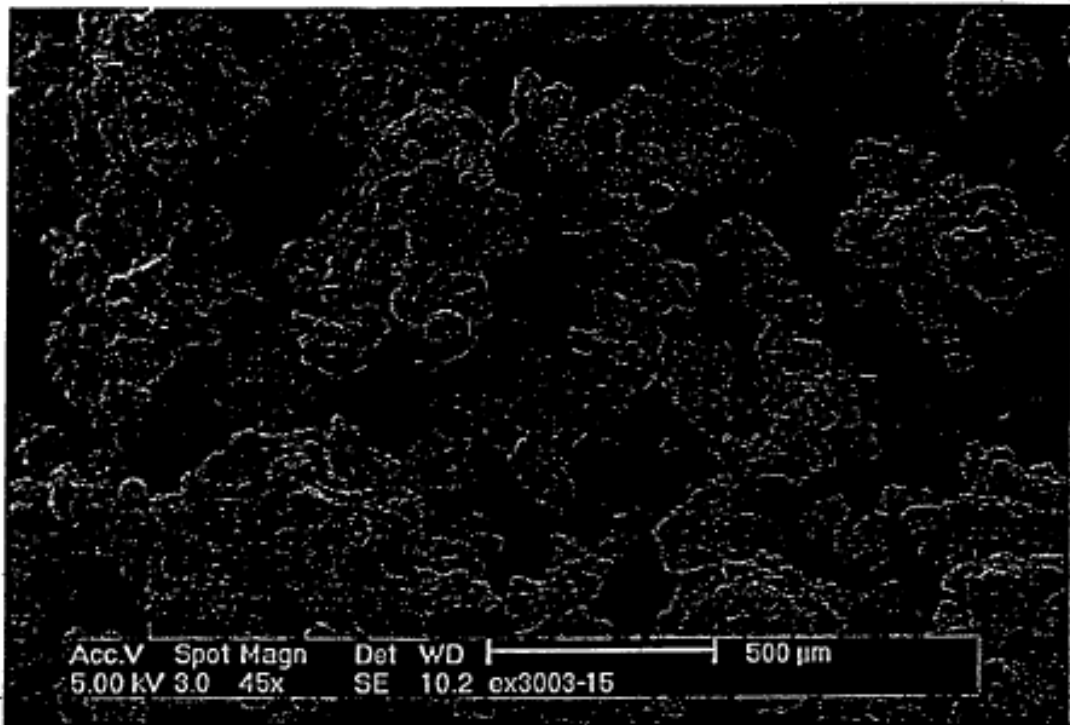


Fig. 3

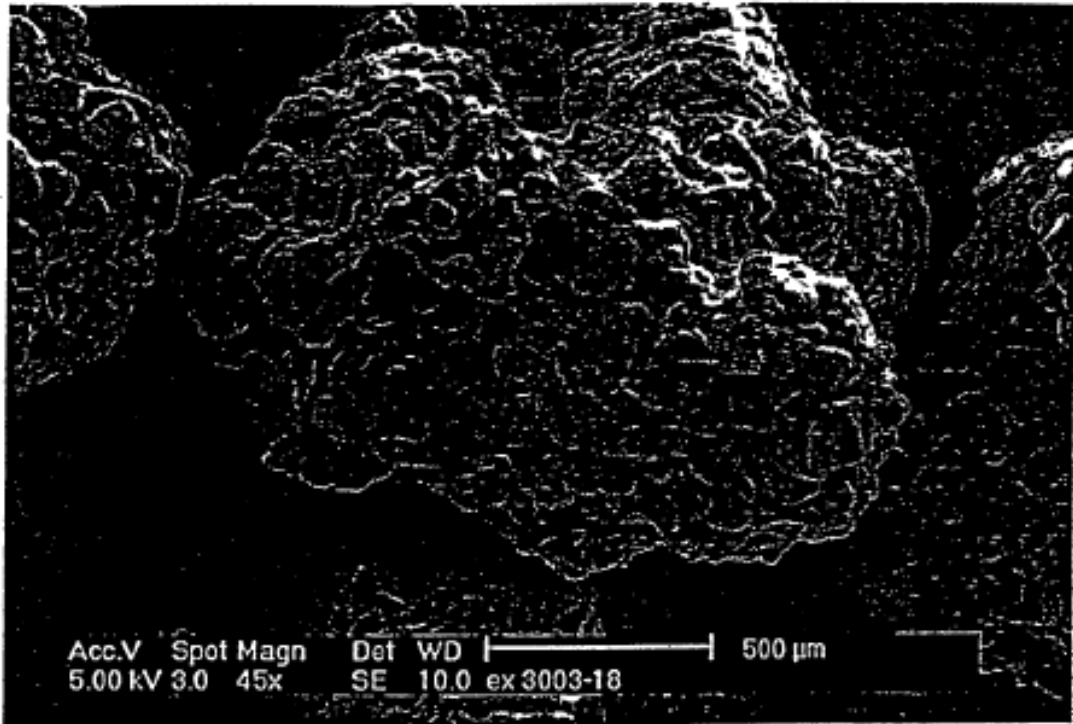


Fig. 4

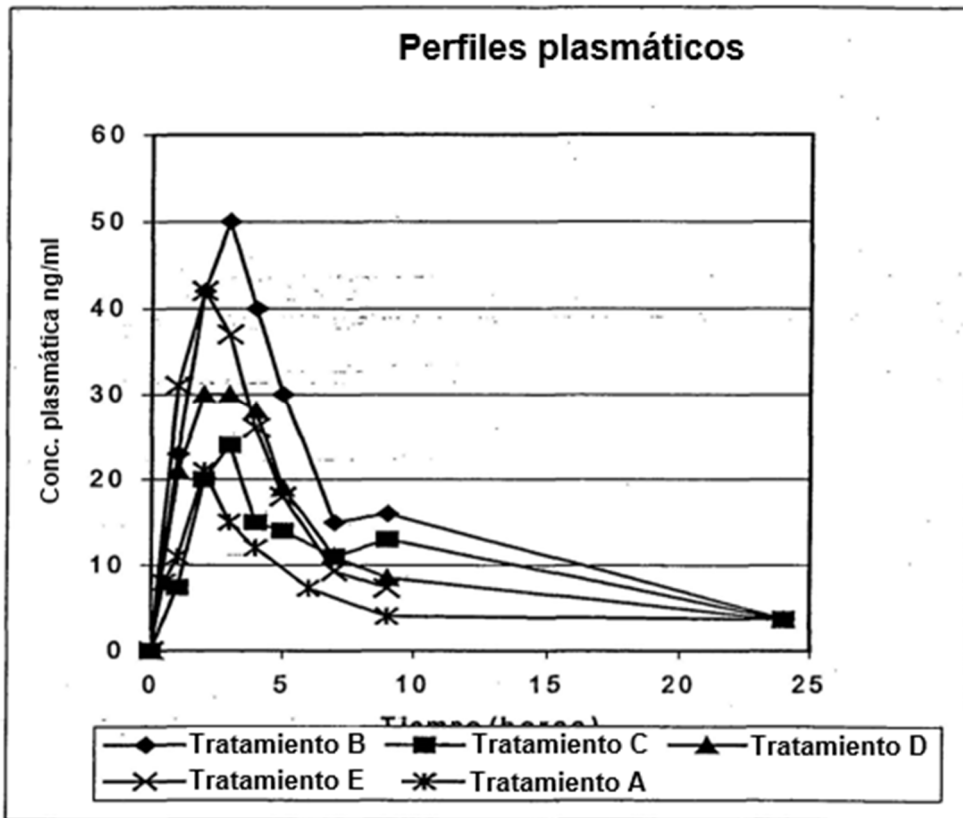


Fig. 5

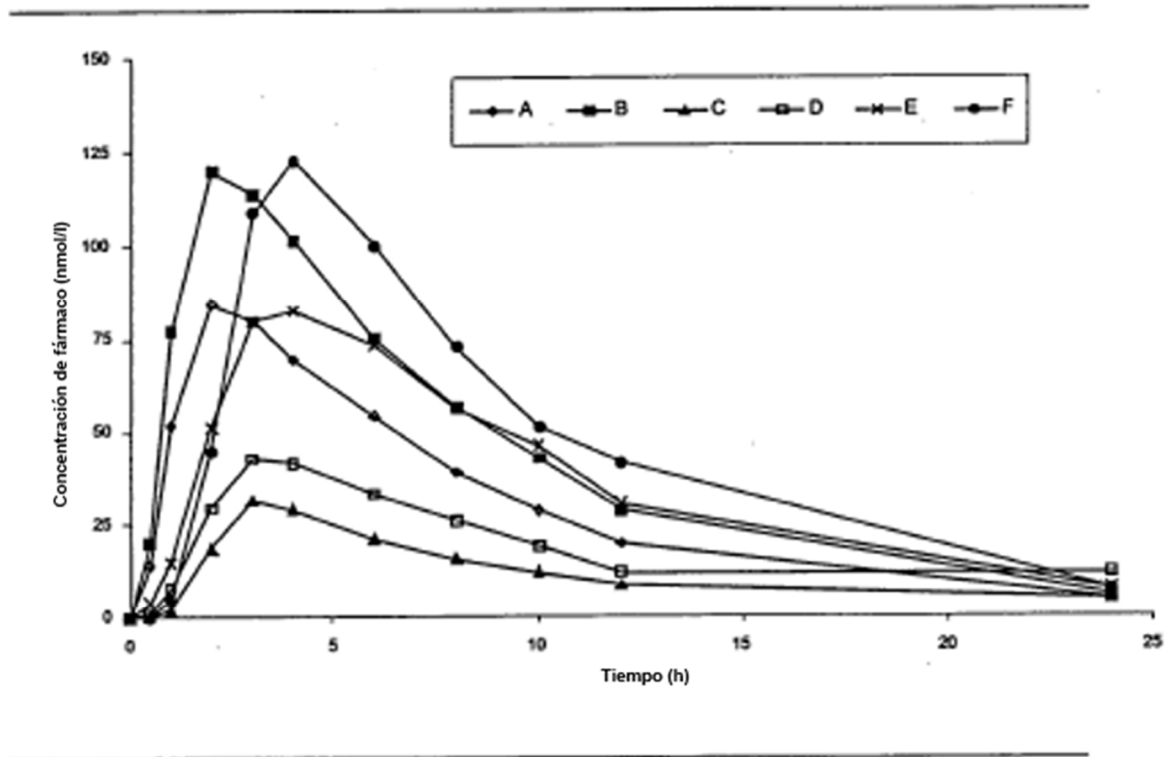


Fig. 6

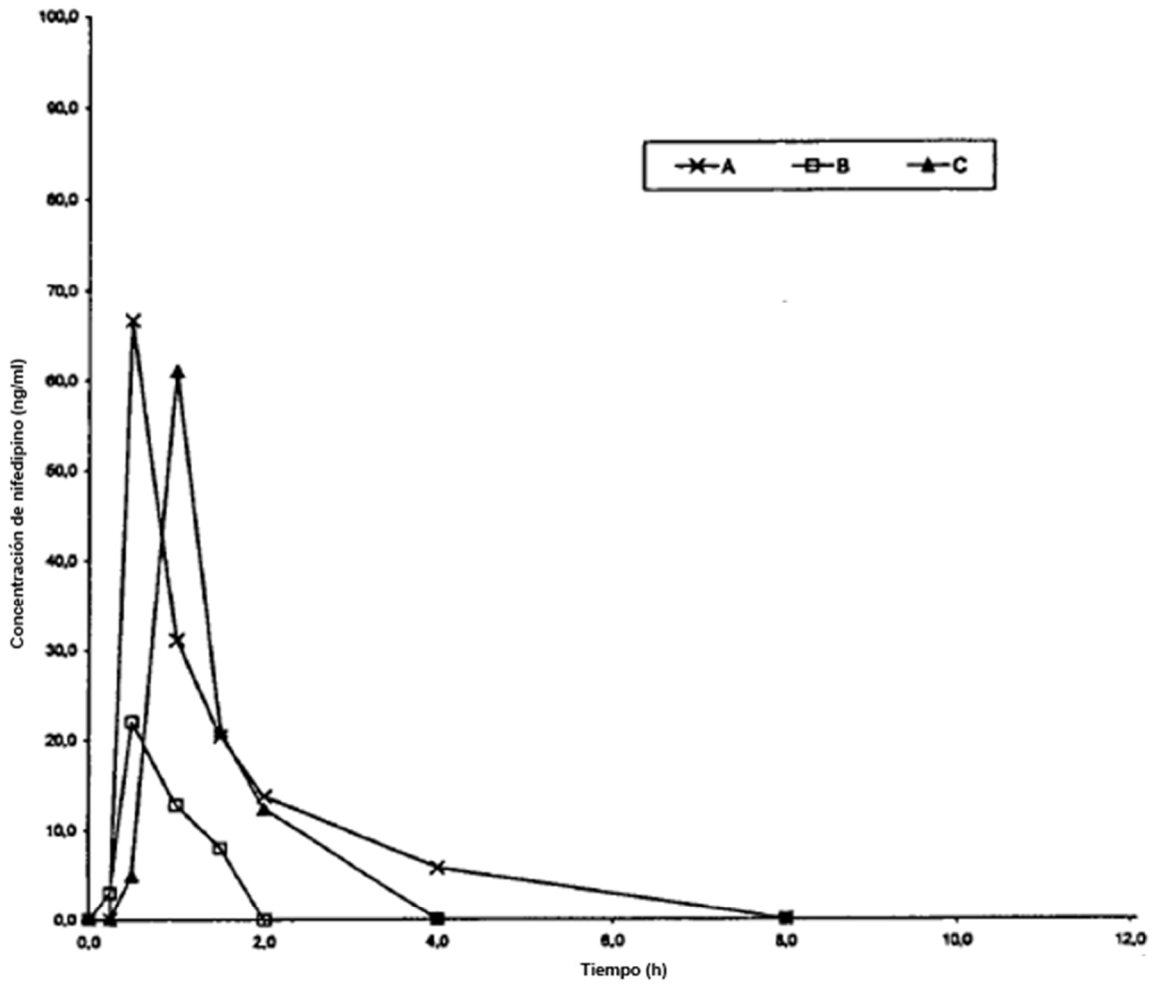


Fig. 7

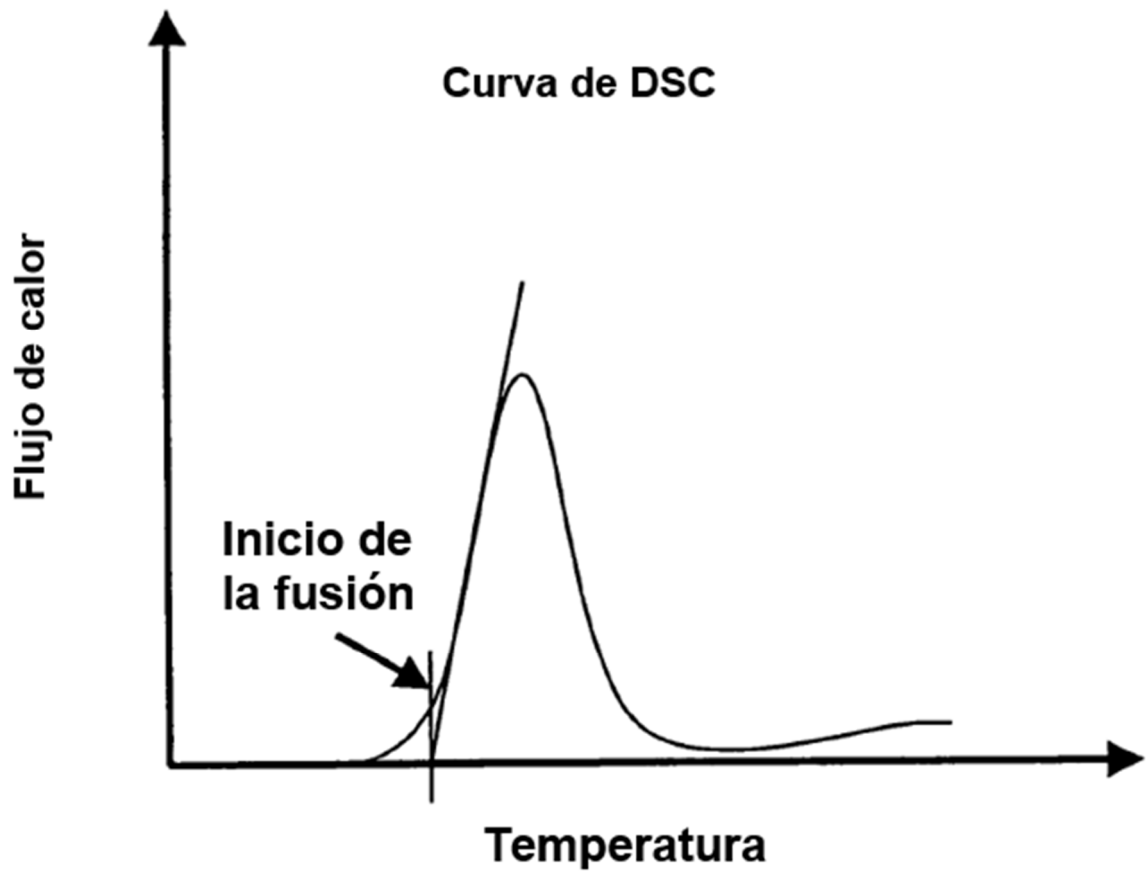


Fig 8