

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 945**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)	A61K 36/00	(2006.01)
A61K 36/77	(2006.01)	A61K 31/522	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)	A61K 31/675	(2006.01)		
A61K 47/12	(2006.01)	A61K 31/7034	(2006.01)		
A61K 47/14	(2007.01)	A61K 33/06	(2006.01)		
A61K 31/167	(2006.01)	A61K 36/258	(2006.01)		
A61K 31/375	(2006.01)	A61K 36/45	(2006.01)		
A61K 31/4172	(2006.01)	A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 31/4415	(2006.01)	A61K 31/137	(2006.01)		
A61K 31/485	(2006.01)	A61K 31/702	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2014** **PCT/EP2014/052286**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014** **WO14122195**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2014** **E 14703341 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019** **EP 2953617**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que incorporan fármacos en dosis bajas**

30 Prioridad:

06.02.2013 EP 13154303

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

01.06.2020

73 Titular/es:

HERMES ARZNEIMITTEL GMBH (100.0%)
Georg-Kalb-Str. 5-8
82049 Pullach, DE

72 Inventor/es:

DANDL, KLAUS;
HAALA, JOSEF y
HAACK, DETLEV

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 763 945 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

Composiciones farmacéuticas que incorporan fármacos en dosis bajas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden ingredientes activos para uso oral, y a métodos para la fabricación de tales composiciones.

Antecedentes de la invención

En las composiciones farmacéuticas para uso oral, la incorporación de ciertos ingredientes activos puede presentar importantes retos a los expertos en desarrollo de formulaciones, dependiendo de las propiedades de la sustancia farmacológica respectiva. Por ejemplo, los compuestos muy poco solubles en agua son difíciles de incorporar en comprimidos y cápsulas de tal manera que se disuelvan lo suficientemente rápido para llegar a ser completamente absorbidos en el tracto gastrointestinal superior. Otras propiedades de fármacos difíciles incluyen una pobre estabilidad química, higroscopía, sensibilidad a la luz, sublimación y similares. Además, es difícil formular un fármaco cuya dosis individual esté por encima de aproximadamente 500 a 750 mg, en particular si ese fármaco es al mismo tiempo difícil de comprimir. Junto con los excipientes requeridos, la unidad de la forma farmacéutica resultante, por ejemplo, comprimido o cápsula, será tan grande que el paciente no podría tragarla fácilmente.

Otro reto es la incorporación de fármacos en dosis bajas en formulaciones de fármacos sólidas orales. Puesto que los comprimidos y otros tipos de formas farmacéuticas deben ser manejados de manera segura y conveniente por el paciente, deben tener un cierto tamaño, peso y resistencia mínimos. Incluso dentro de un comprimido bastante pequeño de sólo 50 a 100 mg de peso total, la fracción representada por el fármaco puede ser mínima en el caso de un fármaco de dosis baja cuya dosis individual es, por ejemplo, 1 mg o menos. Es un reto tecnológico preparar mezclas de polvo o gránulos en los que una fracción tan pequeña se distribuya de manera muy uniforme. Por otro lado, una distribución uniforme es de gran importancia para conseguir una uniformidad de contenido y una exactitud de dosis suficientes.

Convencionalmente, estos problemas se resuelven preparando en primer lugar gránulos a partir de tales ingredientes activos de dosis bajas y agentes de carga y aglutinantes apropiados en un nivel moderado de dilución. En una etapa posterior, estos gránulos se diluyen adicionalmente con otros gránulos. El inconveniente de este enfoque de dos etapas es que la preparación de la primera granulación está asociada con un costo adicional. La granulación húmeda requiere un secado posterior, lo que implica un consumo sustancial de energía. La granulación en seco requiere un equipo especial y no siempre es posible debido a las propiedades físicas de las materias primas.

Ocasionalmente, se ha sugerido adsorber los ingredientes activos sobre partículas de excipiente inerte. Típicamente, estas partículas vehículo están hechas de un material inorgánico que no es soluble en agua y que no sería adecuado para ciertos tipos de formulaciones tales como gránulos dispersables, comprimidos dispersables, comprimidos efervescentes y gránulos efervescentes. Por ejemplo, el documento US 2006/182691 describe una composición que comprende progesterona que en primer lugar se dispersa en aceite de girasol y después se adsorbe en Sipernat® 50, que es un vehículo a base de sílice.

Además, el documento US 5.587.179 describe gránulos y comprimidos efervescentes y dispersables en los que el ingrediente activo se incorpora dentro de una matriz que incluye un éster graso o una cera. La matriz contiene derivados de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa o acetobutirato de celulosa y, en particular, al menos un polimetacrilato, tal como Eudragit L o Eudragit S, y está mezclada con excipientes comunes tales como almidón o manitol. La preparación de estos gránulos se basa en un procedimiento de múltiples etapas que requiere disolución en un disolvente orgánico y posterior evaporación para incluir y distribuir uniformemente el ingrediente activo en la matriz y/o en el éster graso o cera. El uso de ésteres grasos sólidos o ceras, además, llevará a residuos insolubles que se separan fácilmente de la fase acuosa después de que dicha formulación se ponga en agua.

Existe la necesidad de mejores métodos para incorporar los fármacos de dosis bajas en formulaciones farmacéuticas para uso oral que no tengan las desventajas conocidas en la técnica. En particular, existe la necesidad de métodos sencillos y rentables para incorporar fármacos de dosis bajas en formas farmacéuticas dispersables y efervescentes, y para las composiciones respectivas.

Es un objetivo de la invención proporcionar tales composiciones mejoradas que comprenden un fármaco de dosis baja. Otro objetivo es proporcionar composiciones mejoradas que comprenden un fármaco que presenta un tamaño medio de partícula pequeño. Un objetivo adicional es proporcionar composiciones mejoradas con un fármaco de dosis baja o un fármaco que tiene un tamaño de partícula pequeño en la forma de comprimidos o gránulos dispersables o efervescentes. Un objetivo adicional más es proporcionar métodos para preparar tales composiciones mejoradas. Otros objetivos quedarán claros en base a la descripción y las reivindicaciones.

Sumario de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica en polvo o gránulos para uso oral, que comprende (a) un ingrediente activo a un nivel de no más de aproximadamente 10 % en peso; (b) un vehículo soluble en agua, farmacéuticamente aceptable; y (c) un excipiente oleoso que es líquido a temperatura ambiente; en donde la relación en peso del vehículo soluble en agua al excipiente oleoso es al menos aproximadamente 5 a 1 y en donde el ingrediente activo se adhiere al vehículo soluble en agua por medio del líquido oleoso.

Los inventores han encontrado que los ingredientes activos que normalmente son difíciles de incorporar de manera homogénea a las composiciones en polvo o gránulos debido a sus dosis bajas o al pequeño tamaño de partícula, se pueden unir a las partículas o gránulos del vehículo por medio de cantidades relativamente pequeñas de un líquido oleoso, incluso si el vehículo es un excipiente soluble en agua. Una mezcla que comprende el ingrediente activo unido al vehículo de esta manera es sustancialmente más homogénea que una mezcla simple obtenida por mezcla en seco del ingrediente activo y el vehículo.

La composición se puede usar tal cual, es decir, como una composición en polvo o gránulos para uso oral, o puede ser procesada posteriormente mediante la adición de excipientes adicionales. Opcionalmente, dichos excipientes adicionales incluyen un excipiente o pareja efervescente, y la mezcla final se puede comprimir en un comprimido efervescente. Sin compresión, dicha mezcla se puede usar como gránulos efervescentes presentados, por ejemplo, en un sobre.

Los vehículos solubles en agua adecuados incluyen, por ejemplo, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, alcoholes de azúcar y citrato monosódico. Entre los disacáridos preferidos está la sacarosa, y entre los alcoholes de azúcar preferidos están el sorbitol y el manitol. El citrato monosódico es uno de los vehículos preferidos cuando la formulación final es una forma farmacéutica efervescente.

Los excipientes oleosos adecuados incluyen aceites triglicéridos, tales como los triglicéridos de cadena media, y otros aceites farmacéuticamente aceptables tales como la simeticona.

El ingrediente activo se puede unir al vehículo por cualquiera de los siguientes métodos:

(1) Mezclar el ingrediente activo y el vehículo soluble en agua para formar una mezcla de polvo o gránulos, seguido por mezclar la mezcla obtenida en la primera etapa con el excipiente oleoso.

(2) Mezclar el vehículo soluble en agua y el excipiente oleoso de manera que se obtenga una mezcla de polvo o gránulos, seguido por mezclar la mezcla obtenida en la primera etapa con el ingrediente activo.

(3) Dispersar o disolver el ingrediente activo en el excipiente oleoso para formar una solución, dispersión o suspensión líquida, seguido por mezclar el vehículo soluble en agua con la solución, dispersión o suspensión líquida obtenida en la primera etapa.

Otros aspectos y realizaciones de la invención quedarán claros en base a la descripción detallada que sigue, incluyendo los ejemplos y las reivindicaciones de la patente.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica en polvo o gránulos para uso oral, que comprende (a) un ingrediente activo a un nivel de no más de aproximadamente 10 % en peso; (b) un vehículo soluble en agua, farmacéuticamente aceptable; y (c) un excipiente oleoso que es líquido a temperatura ambiente; en donde la relación en peso del vehículo soluble en agua al excipiente oleoso es al menos aproximadamente 5 a 1 y en donde el ingrediente activo se adhiere al vehículo soluble en agua por medio del líquido oleoso.

Como se usa en la presente memoria, una composición farmacéutica es una composición que comprende al menos un ingrediente biológicamente activo y al menos un excipiente que, en la cantidad en que el excipiente se incorpora a la composición, es farmacológicamente inerte.

Un polvo es una composición en la que un material en forma de partículas se dispersa en una fase gaseosa, por ejemplo, aire. Típicamente, un polvo presenta algún grado de fluidez, por ejemplo, caracterizado por una relación de Hausner de no más de 1,45, en particular de 1,4 o menos, o incluso de 1,35 o menos, respectivamente. Las composiciones de gránulos son una forma especial de un polvo fluido en el que al menos algunas de las partículas están en forma aglomerada. Como se usa en la presente memoria, el término genérico "polvo" incluye los gránulos.

Una composición para uso oral es una composición farmacéutica que se formula y se procesa para ser adecuada para administración oral, o adecuada para servir como componente o intermedio para un producto final que sea adecuado para administración oral.

Un ingrediente activo es un compuesto o mezcla de compuestos (como, por ejemplo, en el caso de un extracto vegetal) que tiene una actividad biológica útil para la terapia, el control, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad,

afección o síntoma de salud. Los sinónimos de ingrediente activo incluyen, sin limitación, compuesto bioactivo, fármaco, ingrediente farmacéutico activo (API), agente farmacológico activo, etc.

En el contexto de la invención, un vehículo se entiende como un excipiente al que se puede unir físicamente un ingrediente activo, tal como por adsorción o adhesión, y que puede servir también como diluyente o agente de carga.

- 5 Como se usa en la presente memoria, soluble en agua significa que un material se disuelve en agua o en un medio líquido acuoso a temperatura ambiente. En particular, un vehículo soluble en agua tiene una solubilidad que, según la clasificación de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), está en la categoría de "soluble" o mejor, es decir, "fácilmente soluble" o "muy soluble". Según esta clasificación, "soluble" significa que se requieren de 10 a 30 partes de disolvente (aquí: agua) para disolver una parte del material; "fácilmente soluble" significa que se requieren de 1 a 10 partes de disolvente para la disolución; y "muy soluble" incluye el material para cuya disolución se requiere menos de una parte de disolvente por una parte del material.

Un excipiente oleoso es un material farmacéuticamente aceptable, que comprende uno o más compuestos, que es sustancialmente lipófilo y, por lo tanto, no se puede mezclar fácilmente con agua, aunque pueda existir algún grado moderado de solubilidad acuosa. El excipiente oleoso es un líquido a temperatura ambiente.

- 15 Los inventores han encontrado sorprendentemente que los ingredientes activos que normalmente son difíciles de incorporar de manera homogénea en las composiciones de polvo o gránulos debido a sus dosis bajas o a su pequeño tamaño de partícula se pueden unir a las partículas o gránulos del vehículo por medio de cantidades relativamente pequeñas de un líquido oleoso, incluso si el vehículo es un excipiente soluble en agua. Una mezcla que comprende el ingrediente activo unido al vehículo de esta manera es sustancialmente más homogénea que una mezcla simple obtenida por mezcla en seco del ingrediente activo y el vehículo. Por lo tanto, la invención proporciona un medio conveniente y rentable para lograr una distribución homogénea de un ingrediente activo de dosis baja en una formulación de polvo o gránulos, o en un comprimido tal como un comprimido efervescente, si la composición de polvo o gránulos se procesa posteriormente en tal forma farmacéutica comprimida.

- 25 Una de las ventajas que aporta la invención es la mejor calidad de la formulación resultante en términos de uniformidad de contenido, asegurando la misma cantidad reproducible de ingrediente activo en cada unidad de la forma farmacéutica de la formulación final, por ejemplo, en cada comprimido, sobre o *stick pack* individual. Otra ventaja es que se pueden evitar los métodos de procesamiento alternativos con alto consumo de energía que de otro modo podrían ser necesarios para asegurar una homogeneidad y uniformidad de contenido suficientes, tales como la granulación en seco o en húmedo con posterior secado, compactación por rodillos o similares, normalmente seguidos por molienda y/o tamizado. Otra ventaja adicional sobre la técnica anterior es que la composición de la invención es particularmente adecuada para formas farmacéuticas que se disuelven o se dispersan en agua antes de la administración oral, tales como comprimidos efervescentes, gránulos efervescentes, comprimidos dispersables o gránulos dispersables: Debido al vehículo soluble en agua, no hay o solamente hay muy poco residuo insoluble (por ejemplo, cantidades muy pequeñas de un lubricante para comprimidos). En algunas realizaciones, sorprendentemente, incluso el excipiente oleoso se dispersa homogéneamente en el agua en gotitas muy finas en lugar de formar una película oleosa que flota sobre el agua.

- 40 El ingrediente activo, como se ha mencionado, es preferiblemente un fármaco de baja dosis y/o un material que tiene un tamaño medio de partícula especialmente pequeño. Estas dos propiedades hacen que la incorporación a una formulación farmacéutica oral sea muy difícil en términos de procesabilidad y calidad del producto. Ambas propiedades aumentan sustancialmente la tendencia y el riesgo de separación de la mezcla, lo que lleva a la falta de homogeneidad y a la falta de uniformidad de contenido. Un fármaco de dosis baja incorporado como un polvo fino también puede ser adsorbido selectivamente en las superficies del equipo de proceso o incluso en los materiales de envasado primario de la forma farmacéutica final.

- 45 Como se usa en la presente memoria, un fármaco de dosis baja es un ingrediente activo cuya dosis individual eficaz es mucho más pequeña que el peso de una unidad de la forma farmacéutica oral adecuada y conveniente para su manipulación y administración. Por ejemplo, los comprimidos normalmente deben tener un diámetro de al menos aproximadamente 5 mm y una altura de al menos aproximadamente 2 mm para permitir una manipulación segura y conveniente por parte del paciente. Estas dimensiones mínimas corresponden más o menos a un peso de comprimido de al menos aproximadamente 40 mg. Por otro lado, muchos fármacos tienen una dosis individual de menos de 10 mg, o incluso de 1 mg o menos, lo que significa que la formulación contiene sólo una pequeña fracción de ingrediente activo distribuida en una mezcla de excipientes. Este problema es aún más pronunciado cuando la formulación final es una formulación efervescente, tal como gránulos efervescentes o un comprimido efervescente, que requerirían inherentemente cantidades relativamente grandes de excipientes, en particular de la pareja efervescente, haciendo que la incorporación de un fármaco de dosis baja sea particularmente difícil. Se produce un nivel adicional de dificultad cuando se incorpora un fármaco de dosis baja en combinación con un fármaco de dosis alta, por ejemplo, un fármaco cuya dosis individual es de 200 mg o más, en particular si la formulación final es un comprimido efervescente o gránulos efervescentes.

Por consiguiente, en una de las realizaciones preferidas, el fármaco de dosis baja está presente en la composición en una cantidad de 10 mg o menos por unidad de dosis, o incluso en una cantidad de 5 mg o menos, 2 mg o menos, o

incluso 1 mg o menos, respectivamente, por unidad de dosis. En una realización preferida adicional, la composición representa, o se procesa posteriormente, en un comprimido efervescente o gránulos efervescentes. En otra realización adicional, la composición comprende además un fármaco de dosis alta en una cantidad de al menos aproximadamente 200 mg por unidad de dosis, o de al menos aproximadamente 250 mg, o al menos aproximadamente 300 mg, o al menos aproximadamente 400 mg, o al menos aproximadamente 500 mg, respectivamente, por unidad de dosis. El fármaco de dosis alta preferiblemente no está unido al vehículo soluble en agua a través del excipiente oleoso.

En cualquiera de estos casos, el contenido del (primer) ingrediente activo en la composición no es más de aproximadamente 10 % en peso. En muchos casos, el contenido es sustancialmente menor, tal como aproximadamente 5 % en peso o menos, o no más de aproximadamente 3 % en peso, o no más de aproximadamente 1 % en peso, respectivamente. Si la composición se usa como un componente de una formulación efervescente, tal como un comprimido efervescente o gránulos efervescentes, el contenido de ingrediente activo es preferiblemente no más de aproximadamente 5 % en peso con respecto a la formulación final, o no más de aproximadamente 3 % en peso, o no más de aproximadamente 1 % en peso, o no más de aproximadamente 0,5 % en peso, respectivamente.

En una realización específica, el fármaco de dosis baja se define por una dosis individual de no más de aproximadamente 10 mg o un contenido de no más de aproximadamente 5 % en peso en la unidad de dosis.

Del mismo modo, un fármaco con un tamaño medio de partícula muy bajo es difícil de incorporar en una mezcla de polvo o gránulos simplemente por mezcla en seco. Las partículas pequeñas tienden a separarse de las partículas más grandes, tales como los gránulos, causando de este modo la falta de uniformidad de contenido. Si las partículas pequeñas de fármaco son también bastante densas, el riesgo es aún más pronunciado. Debido a su alta energía superficial, los polvos muy finos muestran una mayor propensión a adherirse a otras superficies.

Por consiguiente, en una de las realizaciones preferidas, el ingrediente activo tiene un tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 80 μm . En otras realizaciones, el tamaño medio de partícula no es más de aproximadamente 50 μm , o no más de aproximadamente 30 μm , o no más de aproximadamente 20 μm , respectivamente.

El ingrediente activo puede representar una entidad química única, es decir, una sustancia químicamente pura, o una mezcla de compuestos como típicamente presentes, por ejemplo, en extractos de hierbas. En una de las realizaciones preferidas, el ingrediente activo es una sustancia químicamente pura.

Con respecto a la indicación terapéutica, el ingrediente activo puede ser, en principio, cualquier fármaco adecuado para administración oral. Entre los compuestos preferidos están los fármacos útiles como remedios para la tos y el resfriado, tales como cafeína, clorfenamina, fenilefrina, dextrometorfano, difenhidramina, guaifenesina, ambroxol, dipropizina, pentoxidina y similares. Para evitar dudas, los compuestos que se mencionan en la presente memoria se deben entender de manera que incluyan cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como maleato de clorfenamina o hidrocloreto de fenilefrina, solo por mencionar algunos ejemplos. Uno de los ingredientes activos particularmente preferidos según la invención es el hidrocloreto de fenilefrina a una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 mg por unidad de dosis.

Otros fármacos adecuados incluyen, sin limitación, acarbosa, cetirizina, levocetirizina, loperamida, dextrometorfano, difenhidramina, dimenhidrinato, loratadina, desloratadina, memantina, adamantano, compuestos de vitamina B tales como tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, vitamina B₆ (piridoxina, piridoxal y piridoxamina), biotina, ácido fólico, vitamina B₁₂ (cobalamina); pseudoefedrina, efedrina, fenilpropanolamina, extracto de hiedra, frovatriptán, almotriptán, naratriptán, rizatriptán, eletriptán, zolmitriptán, incluidas las sales y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como cualquier mezcla de los mismos.

Según una realización específica, el ingrediente activo es un compuesto o una mezcla de compuestos de vitamina B₆, tal como piroxidina o una mezcla de piroxidina con piridoxal y/o piridoxamina.

Como se ha mencionado, los excipientes clave según la invención son un vehículo soluble en agua y un excipiente oleoso que es líquido a temperatura ambiente. El vehículo soluble en agua puede ser, por ejemplo, un azúcar, tal como un monosacárido, un disacárido o un oligosacárido; o un alcohol de azúcar, o un excipiente inorgánico soluble tal como citrato monosódico. Los ejemplos de monosacáridos adecuados incluyen glucosa, fructosa, galactosa o xilosa, entre los cuales se prefieren la glucosa y la fructosa. Los disacáridos adecuados incluyen sacarosa, lactosa, lactulosa, maltosa, trehalosa, celobiosa e isomaltosa, entre los cuales se prefieren la sacarosa y la lactosa. Entre los alcoholes de azúcar adecuados se encuentran sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, maltitol, eritritol, isomalta y otros, de los cuales se prefieren actualmente el sorbitol y el manitol. Los vehículos inorgánicos adecuados son en particular sales de sodio de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido málico, en particular citrato monosódico. Especialmente para la preparación de formulaciones efervescentes, dicho vehículo ácido es adecuado porque puede funcionar simultáneamente como un componente de la pareja efervescente.

Ventajosamente, las partículas del vehículo soluble en agua tienen un área superficial específica relativamente grande. Se cree que un área superficial grande corresponde a una capacidad relativamente grande para adsorber el excipiente oleoso, y este el ingrediente activo por medio del excipiente oleoso. Por ejemplo, el área de superficie específica puede ser aproximadamente 1 m²/gramo o más, o aproximadamente 1,5 m²/gramo o incluso aproximadamente 2 m²/gramo

o más. En otra realización, el tamaño medio de partícula del vehículo es de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 400 μm y el área superficial específica es más de aproximadamente 1,5 m^2/gramo . Los inventores han encontrado sorprendentemente que, en particular, este tipo de material vehículo, cuando se carga con un ingrediente activo por medio de un excipiente oleoso líquido, es adecuado para incorporación en una formulación efervescente. Cuando se pone en agua, la formulación efervescente se desintegra y el líquido oleoso se dispersa muy finamente en la fase acuosa en lugar de formar coalescencia sobre la superficie del agua. La dispersión fina, o emulsión, puede ser estable durante varias horas.

Un área superficial grande puede ser debida a un tamaño medio de partícula pequeño y/o a una alta porosidad de las partículas del vehículo. Por lo tanto, las partículas del vehículo pueden tener un tamaño medio de partícula relativamente grande, en particular en relación con el ingrediente activo. Por ejemplo, el tamaño medio de partícula determinado por difracción de láser puede ser no sólo mayor que el del ingrediente activo, sino también aproximadamente 150 μm o más, tal como aproximadamente 200 μm o más, o en el intervalo de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 600 μm , en particular de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 500 μm , tal como de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 400 μm . Estos tamaños de partícula a menudo se asocian con una buena procesabilidad en términos de fluidez y compresibilidad. Al mismo tiempo, estas partículas pueden tener un área superficial alta debido a su porosidad.

Opcionalmente, el vehículo soluble en agua puede representar un material aglomerado o granulado, tal como un azúcar o alcohol de azúcar secado por pulverización o granulado. En este caso, los tamaños medios de partícula mencionados antes se refieren a las partículas aglomeradas o gránulos en lugar de a las partículas primarias que sólo se pueden recuperar mediante molienda o similar.

Un ejemplo para este tipo de vehículo soluble en agua es el sorbitol granulado que tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de aproximadamente 250 a 300 μm y un área superficial específica en el intervalo de aproximadamente 1,5 a 2,5 m^2/g . Alternativamente, se pueden usar otros azúcares o alcoholes de azúcar granulados en lugar de sorbitol.

También son adecuados los vehículos solubles en agua con una gran área superficial debido a un tamaño medio de partícula pequeño, medido por difracción de láser, tal como por debajo de aproximadamente 120 μm , o por debajo de aproximadamente 100 μm , tal como en el intervalo de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 100 μm . Dichas partículas del vehículo pueden ser o no ser porosas. Un ejemplo de este tipo de vehículo soluble en agua es el citrato monosódico con un tamaño medio de partícula en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 80 μm .

En peso, la cantidad del vehículo soluble en agua es preferiblemente al menos aproximadamente la misma que la cantidad del ingrediente activo. Más preferiblemente, la cantidad del vehículo soluble en agua es mayor que la del ingrediente activo. Por ejemplo, la relación en peso del vehículo soluble en agua al ingrediente activo puede ser de al menos aproximadamente 2 a 1. En otras realizaciones preferidas, esta relación es al menos aproximadamente 3 a 1, o al menos aproximadamente 5 a 1, respectivamente.

El excipiente oleoso se puede seleccionar de excipientes lipófilos, farmacéuticamente aceptables que son líquidos a temperatura ambiente y adecuados para administración oral. Como se usa en la presente memoria, temperatura ambiente significa condiciones normales o estándar con respecto a temperatura y presión, también comúnmente conocidas como condiciones ambientales. Preferiblemente, temperatura ambiente se debe interpretar como estar en el intervalo de 20 a 25 $^{\circ}\text{C}$ a una presión de aproximadamente 1,013 mbar (± 40 mbar). En otras palabras, el punto de fusión (o el límite superior del intervalo de fusión) del excipiente oleoso está por debajo de 20 a 25 $^{\circ}\text{C}$. Opcionalmente, el punto de fusión no es más alto que aproximadamente 15 $^{\circ}\text{C}$ a presión normal.

Como se usa en la presente memoria, y como se entiende comúnmente, el punto de fusión (o límite superior del intervalo de fusión) de un excipiente oleoso se refiere a un valor que se observa y se determina, utilizando un aparato de medida del punto de fusión y ensayos conocidos en la técnica, para el excipiente como tal. Por lo tanto, el término punto de fusión se refiere a una propiedad física del excipiente solo y no a la propiedad física del excipiente observada cuando se mezcla junto con otros excipientes o componentes. Cuando el excipiente comprende más de un compuesto, el término punto de fusión se refiere a una propiedad física del material excipiente como tal (por ejemplo, tal como se indica en su especificación de producto) y no a la propiedad física del excipiente como una mezcla con más u otros compuestos o excipientes. Por ejemplo, el aceite de triglicéridos comúnmente vendido como Miglyol® 810, que es una mezcla de triglicéridos de ácido caprílico (65-80 %) y ácido cáprico (20-35 %), tiene un punto de fusión de aproximadamente -15 $^{\circ}\text{C}$ (con cierta variabilidad debido a las diferencias en el contenido de residuos de ácidos grasos). También se prefiere un excipiente oleoso que es líquido no sólo a temperatura ambiente, sino también bajo refrigeración, tal como de 2 a 8 $^{\circ}\text{C}$, para permitir una manipulación más fácil y evitar cualquier cristalización o cambio de fase durante el almacenamiento del producto que podría crear problemas de estabilidad. En este caso, el punto de fusión (o el límite superior del intervalo de fusión) del excipiente oleoso no es más alto de aproximadamente 2 $^{\circ}\text{C}$.

Como se ha mencionado antes, oleoso significa que el excipiente es sustancialmente lipófilo y, por lo tanto, no es fácilmente miscible con agua, aunque puede existir algún moderado grado de solubilidad acuosa. Lipófilo, como es definido por la IUPAC, significa literalmente "amante de las grasas" y se refiere a moléculas que tienen tendencia a disolverse en disolventes similares a las grasas (p. ej., hidrocarburos) (IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (el "Gold Book") compilado por A.D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford

(1997). XML, versión corregida on-line: <http://goldbook.iupac.org> (2006) creada por M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; actualizaciones compiladas por A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi: 10.1351/goldbook).

Una medida de lipofiliidad comúnmente utilizada es Log P. Log P es la medida de la distribución de un compuesto entre una fase no acuosa (por ejemplo, octanol) y una fase acuosa (por ejemplo, agua), y también es conocida como coeficiente o relación de reparto. Más específicamente, es el logaritmo de base 10 de la relación de la concentración de una sustancia en una forma definida única en la fase no acuosa a su concentración en la misma forma en la fase acuosa en equilibrio. Cuando se usan octanol y agua como las fases respectivas, esta medida se denomina a menudo coeficiente de reparto en octanol-agua; Log P_{ow} , o Log K_{ow} . La determinación de Log P para un compuesto se puede realizar por diversos métodos de medida conocidos en la técnica, por ejemplo, por el método del frasco de agitación o por HPLC. El Log P, o Log P_{ow} también se pueden calcular utilizando métodos conocidos en la técnica sobre la base de la estructura química de un compuesto. Preferiblemente, los excipientes oleosos tienen un log P de al menos 4, o al menos 6, o al menos 8, respectivamente.

Además, se prefieren los aceites que tienen una viscosidad relativamente baja, de manera que se mejora su dispersión sobre la superficie de las partículas de vehículo cuando se mezclan entre sí.

La viscosidad es la medida de la resistencia de un fluido a la tensión de flujo. La viscosidad dinámica de un fluido es una medida de su resistencia a la tensión de cizallamiento. Las medidas de la viscosidad dinámica se pueden determinar a una temperatura dada utilizando técnicas de medida estándar y aparatos conocidos en la técnica para tales fines, por ejemplo, con viscosímetros y reómetros. Los viscosímetros que se pueden utilizar incluyen viscosímetros capilares de vidrio, viscosímetros de bola descendente o viscosímetros rotacionales. En una realización de la invención, la viscosidad dinámica preferida determinada a temperatura ambiente (20-25 °C como se ha definido antes) es inferior a aproximadamente 500 mPa.s. En otra realización de la invención, la viscosidad dinámica preferida a temperatura ambiente del excipiente oleoso no es más de aproximadamente 55 mPa.s, no más de aproximadamente 40 mPa.s, o no más de aproximadamente 30 mPa.s. En una realización particularmente preferida, la viscosidad dinámica determinada a temperatura ambiente del excipiente oleoso está entre aproximadamente 15 mPa.s y aproximadamente 30 mPa.s. En el caso de que la composición en polvo o gránulos es para ser utilizada en o para una formulación efervescente, tal como un comprimido efervescente o gránulos efervescentes, es una de las opciones preferidas que la viscosidad se seleccione para que no sea más alta que la de la mezcla de triglicéridos caprílicos/cápricos, p. ej. Miglyol® 810 (aproximadamente 26-32 mPa.s) o Miglyol® 812 (aproximadamente 28-33 mPa.s).

El excipiente oleoso debe ser preferiblemente químicamente estable e inerte.

Los ejemplos de excipientes oleosos adecuados incluyen triglicéridos líquidos, tales como triglicéridos de cadena media puros o mixtos, tales como tricaprillato de glicerilo (por ejemplo, Miglyol® 808), triglicéridos mixtos de caprílico/cáprico (por ejemplo, Miglyol® 810 y 812), triglicéridos mixtos de caprílico/cáprico/succínico (por ejemplo, Miglyol® 829), dicaprillato/dicaprato de propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 840), así como aceite de sésamo purificado, aceite de cacahuete, otros aceites naturales o cualquier mezcla de estos. Los grados del Miglyol® anterior tienen viscosidades útiles de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mPa.s, valores de log P en el intervalo de aproximadamente 6 a 10 y un punto de fusión de menos de 0 °C. De estos, Miglyol® 808, Miglyol® 810, Miglyol® 812 y Miglyol® 829 son particularmente preferidos.

Alternativamente, se pueden usar aceites no triglicéridos, siempre que sean adecuados para uso oral en consideración de la cantidad incorporada en la composición de la invención, tal como ácido oleico, oleato de etilo, deciloleato, aceite mineral (ligero), dimeticona o simeticona. En el caso de que se utilicen aceites insaturados o ácidos grasos, tales como el ácido oleico, puede ser útil incorporar también un antioxidante dentro de la composición de la invención para minimizar la degradación del excipiente oleoso.

Para evitar dudas, el excipiente oleoso, dependiendo de la cantidad en que se incorpore, puede tener alguna actividad fisiológica y, por lo tanto, también se puede considerar un ingrediente activo en algunos casos. Por ejemplo, es conocido que el aceite mineral tiene un efecto laxante, y la simeticona es un agente antiespumante utilizado contra la hinchazón.

Según la invención, la cantidad de excipiente oleoso es mucho más baja que la del vehículo soluble en agua. Preferiblemente, la relación en peso entre los dos es al menos aproximadamente 5 a 1. Opcionalmente, puede ser al menos 6 a 1, o al menos 7 a 1, al menos 8 a 1, o al menos 10 a 1, respectivamente. Según otra realización, la relación es de aproximadamente 5 a 1 a aproximadamente 20 a 1. La capacidad de carga máxima del vehículo para el aceite difiere para cada combinación de un vehículo específico con un excipiente oleoso específico, y se ve afectada no sólo por la naturaleza química de los respectivos excipientes, sino también por el tamaño de las partículas, la porosidad y/o el área superficial específica de las partículas del vehículo.

Con respecto a la relación en peso del excipiente oleoso frente al ingrediente activo, está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5 a 1 a aproximadamente 1 a 2, y por ejemplo es aproximadamente 1 a 1, o aproximadamente 2 a 1.

En ciertas realizaciones, el aceite que se une a las partículas del vehículo soluble en agua, al entrar en contacto con agua, se dispersa fina y homogéneamente en la fase acuosa. En el caso de una formulación efervescente, esto puede

- llevar a un aspecto opalescente de la solución de bebida efervescente. Típicamente, la dispersión fina es suficientemente estable para el fin de la administración, es decir, el aceite permanece dispersado durante un período de hasta varias horas. En otros casos, la dispersión se puede estabilizar además incorporando un tensioactivo a la composición. Por ejemplo, el tensioactivo se puede mezclar con el excipiente oleoso líquido antes de cargar el vehículo soluble en agua con el excipiente oleoso y el ingrediente activo. Los tensioactivos adecuados son aquellos que, en sus cantidades requeridas, son seguros y adecuados para la administración oral, tales como polisorbatos (por ejemplo, varios grados de Tween®), aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor® EL, Kollophor® EL), poloxámeros (por ejemplo, varios grados de Pluronic), y similares.
- La cantidad de tensioactivo normalmente no es más alta que la del excipiente oleoso. En muchos casos, una cantidad mucho más pequeña será suficiente, tal como para producir una relación en peso del excipiente oleoso frente al tensioactivo en el intervalo entre aproximadamente 20 a 1 y aproximadamente 2 a 1, o entre aproximadamente 15 a 1 y aproximadamente 5 a 1.
- Opcionalmente, la composición de la invención puede comprender uno o más excipientes adicionales comúnmente usados en formulaciones de fármacos orales, tales como uno o más deslizantes, reguladores de flujo, agentes de carga, agentes colorantes, antioxidantes, modificadores de pH, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes humectantes, y similares. Si la composición se va a usar en una formulación final que es un comprimido efervescente o gránulos efervescentes, se puede incorporar una pareja efervescente. Como se ha mencionado, el miembro ácido de la pareja efervescente también se puede usar como vehículo soluble en agua, por ejemplo, citrato monosódico.
- En términos generales, una pareja (o mezcla) efervescente comprende al menos un agente ácido y al menos un agente liberador de dióxido de carbono. Por supuesto, en una formulación efervescente puede estar presente también más de un excipiente de un tipo. Los agentes ácidos potencialmente útiles en formulaciones efervescentes incluyen ácido cítrico anhidro, ácido cítrico monohidrato, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido fumárico, fosfato monosódico y citrato monosódico. Los agentes que liberan dióxido de carbono incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio y carbonato de calcio.
- Además, la composición puede comprender también al menos un ingrediente activo adicional, o puede ser procesada además en una formulación final que comprende al menos un ingrediente activo adicional. Como se ha mencionado antes, la composición de la invención es particularmente ventajosa para incorporar un ingrediente activo de dosis baja en una unidad de dosis alta, tal como un comprimido efervescente o gránulos efervescentes, que también contienen otro ingrediente activo que es de dosis alta. Por ejemplo, ciertas combinaciones populares de fármacos utilizadas como remedios para la tos y el resfriado incluyen un fármaco de dosis baja y un fármaco de dosis alta. Son ejemplos las combinaciones de un fármaco analgésico o antipirético de dosis alta, tal como aspirina o paracetamol, con un fármaco antitusivo o descongestionante de dosis baja, tal como dextrometorfano o fenilefrina, o cualquiera de sus sales. Opcionalmente, un ingrediente activo adicional tal como cafeína o un agente antialérgico puede estar presente en la composición o en la formulación final.
- En un aspecto adicional, la invención se dirige a un comprimido farmacéutico comprimido a partir de una mezcla de polvo o gránulos, en donde esta mezcla comprende la composición que se ha descrito antes. Por ejemplo, un comprimido efervescente se puede comprimir a partir de un granulado que contiene, como componente, un fármaco de dosis baja tal como la fenilefrina unido a un vehículo soluble en agua por medio de un aceite.
- En otro aspecto adicional, la invención se dirige a métodos para preparar la composición como se ha descrito anteriormente. En particular, se proporcionan tres métodos.
- Según un primer método, el ingrediente activo y el vehículo soluble en agua se mezclan de tal modo que forman una mezcla de polvo o gránulos. En una etapa posterior, la mezcla obtenida en la primera etapa se mezcla con el líquido oleoso.
- El segundo método incluye una primera etapa que comprende la mezcla del vehículo soluble en agua y el excipiente oleoso de tal modo que se obtiene una mezcla de polvo o gránulos, seguido por una etapa de mezclar la mezcla obtenida en la primera etapa con el ingrediente activo.
- En el tercer método, se incluye una primera etapa en la que el ingrediente activo se dispersa o se disuelve en el excipiente oleoso, de tal modo que se forma una solución, dispersión o suspensión líquida. En una etapa posterior, la solución, dispersión o suspensión líquida obtenida en la primera etapa se mezcla con el vehículo soluble en agua.
- La etapa de mezcla y amasado del primero y segundo métodos se realiza preferiblemente utilizando un equipo tal como un mezclador de caída libre, un mezclador agitador Turbula® o un mezclador horizontal, o un mezclador de circulación forzada, preferiblemente sin ninguna compactación y/o molienda, tamizado y otras etapas de reducción del tamaño de partícula.
- La mezcla de polvo o gránulos resultante de la primera etapa de estos métodos también se puede formar preferiblemente sin la ayuda de disolventes ni la adición de otros excipientes líquidos adicionales.

La dispersión o disolución de un ingrediente activo en un excipiente líquido oleoso para formar una solución, dispersión o suspensión líquida se puede realizar utilizando un equipo que sea adecuado para la mezcla conjunta de componentes líquidos y sólidos.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica en polvo o gránulos para uso oral que se puede obtener por los métodos descritos anteriormente. En particular, la invención proporciona una composición farmacéutica de polvo o gránulos para uso oral, que comprende (a) un ingrediente activo a un nivel de no más de aproximadamente 10 % en peso; (b) un vehículo soluble en agua, farmacéuticamente aceptable; y (c) un excipiente oleoso que es líquido a temperatura ambiente; en donde la relación en peso del vehículo soluble en agua al excipiente oleoso es de al menos aproximadamente 5 a 1, pudiéndose obtener la composición por un procedimiento que comprende las etapas de:

(i) mezclar el ingrediente activo y el vehículo soluble en agua de tal modo que se forme una mezcla de polvo o gránulos, seguido por

(ii) mezclar la mezcla obtenida en la etapa (i) con el líquido oleoso.

Además, la invención proporciona una composición farmacéutica en polvo o gránulos para uso oral, que comprende (a) un ingrediente activo a un nivel de no más de aproximadamente 10 % en peso; (b) un vehículo soluble en agua, farmacéuticamente aceptable; y (c) un excipiente oleoso que es líquido a temperatura ambiente; en donde la relación en peso del vehículo soluble en agua al excipiente oleoso es de al menos aproximadamente 5 a 1, pudiéndose obtener la composición por un procedimiento que comprende las etapas de:

(i) mezclar el vehículo soluble en agua y el excipiente oleoso de tal modo que se obtenga una mezcla de polvo o gránulos, seguido por

(ii) mezclar la mezcla obtenida en la etapa (i) con el ingrediente activo.

Además, la invención proporciona una composición farmacéutica en polvo o gránulos para uso oral, que comprende (a) un ingrediente activo a un nivel de no más de aproximadamente 10 % en peso; (b) un vehículo soluble en agua, farmacéuticamente aceptable; y (c) un excipiente oleoso que es líquido a temperatura ambiente; en donde la relación en peso del vehículo soluble en agua al excipiente oleoso es de al menos aproximadamente 5 a 1, pudiéndose obtener la composición por un procedimiento que comprende las etapas de:

(i) dispersar o disolver el ingrediente activo en el excipiente oleoso de tal modo que se forme una solución, dispersión o suspensión líquida, seguido por

(ii) mezclar la solución, dispersión o suspensión líquida obtenida en la etapa (i) con el vehículo soluble en agua.

En este contexto, una solución, dispersión o suspensión líquida significa que la solución, dispersión o suspensión es líquida a temperatura ambiente y a presión normal, como se ha descrito anteriormente.

Con respecto a otras características preferidas del ingrediente activo, del vehículo soluble en agua, del excipiente oleoso líquido, se hace referencia a los respectivos pasos anteriores de la presente memoria, ya que se aplican también a este aspecto de la invención.

Otras realizaciones, opciones y/o preferencias se ilustran mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Comprimidos efervescentes con 500 mg de paracetamol, 65 mg de cafeína y 5 mg de hidrocloreto de fenilefrina

(a) Preparación de la premezcla de fenilefrina HCl

Ingrediente activo:	fenilefrina HCl
Vehículo soluble en agua:	citrate monosódico (tamaño medio de partícula ~ 50-80 µm)
Excipiente oleoso:	Miglyol® 808
Tamaño de lote:	14000 unidades de dosis

mg/Dosis	Componente	Peso total (g)
45,00	Citrato monosódico	630,000
5,00	Miglyol 808	70,000
5,00	Fenilefrina HCl	70,000
55,00	Premezcla de fenilefrina HCl	770,000

5 Se mezcló citrato monosódico finamente pulverizado (por ejemplo, con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,05 mm, tal como aproximadamente 0,05 a 0,08 mm) con fenilefrina HCl finamente pulverizada (por ejemplo, con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,03 mm) en un mezclador de circulación forzada durante 5 minutos. Se añadió entonces Miglyol® 808, con otros 5 minutos de mezclado. La mezcla resultante se utilizó después en la preparación del granulado efervescente.

(b) Preparación de un granulado efervescente

Tamaño de lote: 3800 unidades de dosis

mg/Dosis	Componente	Peso total (g)
55,00	Premezcla de fenilefrina HCl	209,00
65,00	Cafeína	247,00
3094,37	Base efervescente con paracetamol	11758,61
62,90	Aromatizante y edulcorantes	239,02
3277,27	Granulado efervescente	12453,63

10

El granulado efervescente se comprimió con una máquina de comprimir adecuada para dar comprimidos efervescentes con un diámetro de 25 mm. Los comprimidos se envasaron entonces en tubos de comprimidos o plaquetas de blíster.

(c) Resultados analíticos

15

Contenido de fármaco:

Esperado: 5,0 mg de fenilefrina HCl

Encontrado: 5,0 mg de fenilefrina HCl

Distribución en los comprimidos efervescentes:

Coefficiente de variación: CV = 1,03 % (n = 10)

Valor de aceptación (ref. Ph. Eur. 2.9.40): 2,5 (condiciones cumplidas)

Ejemplo comparativo: Comprimidos efervescentes con 500 mg de paracetamol, 65 mg de cafeína y 5 mg de hidrocloreuro de fenilefrina sin excipiente oleoso

20 Con fines de comparación, se prepararon un granulado y un comprimido efervescentes similares a los del Ejemplo 1 anterior para examinar el efecto del excipiente oleoso sobre la distribución del ingrediente activo en la formulación del granulado. Se realizó el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 con la excepción de la adición del excipiente oleoso, Miglyol® 808, que se reemplazó con la cantidad equivalente de sorbitol en la preparación de la mezcla de granulado efervescente final.

25

(a) Preparación de una premezcla de fenilefrina HCl

Vehículo: Citrato monosódico (tamaño medio de partícula aproximadamente 50-80 μm)
 Ingrediente activo: Fenilefrina HCl
 Tamaño de lote: 14000 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
45,00	Citrato monosódico	630,000
5,00	Fenilefrina HCl	70,000
50,00	Premezcla de fenilefrina HCl	700,000

5 Se mezcló citrato monosódico finamente pulverizado (por ejemplo, con un tamaño medio de partícula de 0,05 mm) con fenilefrina HCl finamente pulverizada (por ejemplo, con un tamaño medio de partícula de 0,03 mm) en un mezclador de circulación forzada durante 5 minutos. La mezcla resultante se usó en la preparación del granulado efervescente.

(b) Preparación de granulado efervescente

Tamaño de lote: 3750 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
50,00	Premezcla de fenilefrina HCl	187,500
65,00	Cafeína	247,000
3099,37	Base efervescente con paracetamol	11622,638
62,90	Aromatizante y edulcorantes	235,875
3277,27	Granulado efervescente	12289,763

10 El granulado efervescente se comprimió con una máquina de comprimir adecuada para dar comprimidos efervescentes con un diámetro de 25 mm. Los comprimidos se envasaron entonces en tubos de comprimidos o plaquetas de blíster.

(c) Resultados analíticos

15 Contenido de fármaco:

Esperado: 5,0 mg de fenilefrina HCl

Encontrado: 5,0 mg de fenilefrina HCl

Distribución del fármaco en los comprimidos efervescentes:

Coefficiente de variación: CV = 6,99 % (n = 10)

Valor de aceptación (ref. Ph. Eur. 2.9.40): 16,9 (condiciones no cumplidas)

Ejemplo 2: Granulado de histidina que se desintegra oralmente

20 (a) Preparación de la premezcla de histidina

Vehículo: Sorbitol, granulado (tamaño medio de partícula aproximadamente 280 μm , área superficial específica aproximadamente 2,1 m^2/g)
 Ingrediente activo: Histidina
 Excipiente oleoso: Miglyol® 812

Tamaño de lote: 2000 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (kg)
750,00	Sorbitol, granulado	1,500
5,00	Miglyol 812	0,010
50,00	Histidina polvo	0,110
805,00	Premezcla de histidina	1,620

- 5 Se mezcló el sorbitol con Miglyol® 812 en un mezclador de caída libre durante 10 minutos. Se añadió después histidina polvo y se continuó mezclando durante 10 minutos más. La mezcla resultante se utilizó para la preparación del granulado que se desintegra oralmente.

(b) Preparación del granulado de histidina

mg/dosis	Componente	Peso total (kg)
805,00	Premezcla de histidina	1,610
395,00	Mezcla de granulado	0,790
1200,00	Granulado de histidina	2,400

(c) Resultados analíticos:

- 10 Contenido de fármaco:

Esperado: 50,0 mg de histidina

Encontrado: 52,0 mg de histidina, coeficiente de variación CV = 4,25 % (n = 10)

En comparación, se encontró que la distribución de histidina en una mezcla preparada de manera similar sin el excipiente oleoso era sustancialmente menos homogénea:

Contenido de fármaco (sin Miglyol® 812):

Esperado: 50,0 mg de histidina

Encontrado: 51,2 mg de histidina, coeficiente de variación CV = 14,98 % (n = 10)

Ejemplo 3: Granulado de extracto de ginseng y guaraná que se desintegra oralmente

- 15 Vehículo: Sorbitol, granulado (tamaño medio de partícula aproximadamente 280 µm, área superficial específica aproximadamente 2,1 m²/g)
- Ingrediente activo 1: Extracto de ginseng en polvo
- Ingrediente activo 2: Extracto de guaraná en polvo
- Excipiente oleoso: Miglyol® 812
- 20 Tamaño de lote: Premezcla de extracto de ginseng-guaraná 755000 unidades de dosis; granulado final 690000 unidades de dosis

(a) Preparación de la premezcla de ginseng-guaraná

mg/dosis	Componente	Peso total (kg)
300,00	Sorbitol, granulado	226,500
30,00	Miglyol 812	22,65

3,00	Dióxido de silicio, altamente dispersado	2,265
37,50	Extracto de guaraná polvo	37,75
50,00	Extracto de ginseng polvo	28,313
420,50	Premezcla de ginseng-guaraná	317,478

Se mezcló el sorbitol con Miglyol® 812 en un mezclador horizontal durante 6 minutos. Después, se añadió a esta mezcla una combinación premezclada de polvos de extracto de guaraná y extracto de ginseng y dióxido de silicio altamente dispersado. Se continuó mezclando durante 10 min. La mezcla resultante se utilizó en la preparación del granulado que se desintegra por vía oral.

(b) Preparación del granulado de ginseng-guaraná

mg/dosis	Componente	Peso total (kg)
420,50	Premezcla de ginseng-guaraná	290,145
1079,50	Mezcla de granulado	744,855
1500,00	Granulado de ginseng-guaraná	1035,000

(c) Resultados analíticos:

Contenido de fármaco:

Esperado: 50,0 mg de extracto de ginseng

Encontrado: 50,1 mg de extracto de ginseng, coeficiente de variación CV = 0,64 % (n = 3)

- 10 En comparación, la distribución de los polvos de extracto en una mezcla preparada de manera similar (sin el excipiente oleoso) fue sustancialmente menos homogénea. La distribución no uniforme de los polvos de extracto de color marrón podría observarse fácilmente por inspección visual del granulado final sin ningún excipiente oleoso.

Ejemplo 4: Comprimidos masticables de fenilefrina HCl

(a) Preparación de una premezcla de fenilefrina HCl

Vehículo: Sacarosa, granulada
 Ingrediente activo: Fenilefrina HCl
 Excipiente oleoso: Miglyol® 812
 Tamaño de lote: 500 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
95,00	Sacarosa granulada	47,500
3,00	Miglyol 812	1,500
2,00	Fenilefrina HCl	1,000
100,00	Premezcla de Fenilefrina HCl	50,000

Se mezcló la sacarosa con fenilefrina HCl durante 5 min. Después se añadió el excipiente oleoso Miglyol® 812 y se continuó mezclando durante 5 minutos más. La mezcla resultante se utilizó para la preparación de la composición masticable.

(b) Preparación de la composición masticable

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
1340,00	Base de goma de mascar	670,00
100,00	Premezcla de Fenilefrina HCl	50,00
1440,00	Material de compresión de comprimidos masticables	720,00

(c) Resultados analíticos:

Contenido de fármaco:

Esperado: 100 mg de fenilefrina HCl

Encontrado: 102 mg de fenilefrina HCl, coeficiente de variación CV = 4,5 % (n = 10)

- 5 En comparación, se encontró que la distribución de fenilefrina HCl en una mezcla preparada de manera similar sin el excipiente oleoso era sustancialmente no homogénea:

Contenido de fármaco:

Esperado: 100 mg de fenilefrina HCl

Encontrado: 155 mg de fenilefrina HCl, coeficiente de variación CV = 25,8 % (n = 10)

Ejemplo 5: Granulado de acarbosa que se desintegra oralmente

(a) Preparación de la premezcla de acarbosa (Proceso A)

- 10 Vehículo: Sorbitol, granulado (tamaño medio de partícula aproximadamente 280 μm , área superficial específica aproximadamente 2,1 m^2/g)

Ingrediente activo: Acarbosa

Excipiente oleoso: Simeticona

Tamaño de lote: Premezcla de acarbosa 150000 unidades de dosis;

- 15 Granulado de acarbosa 145000 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (kg)
648,50	Sorbitol, granulado	97,275
125,00	Simeticona	18,938
50,00	Acarbosa	7,500
823,50	Premezcla de acarbosa	123,713

Se mezcló el sorbitol con acarbosa durante 15 minutos. Después, se añadió el excipiente oleoso simeticona y se continuó mezclando durante 20 minutos más. La mezcla resultante se utilizó para la preparación del granulado que se desintegra por vía oral.

- 20 (b) Preparación de granulado de acarbosa

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
26,50	Mezcla de granulado	3,842
823,50	Premezcla de acarbosa	119,408
850,00	Granulado de acarbosa	123,250

(c) Resultados analíticos:

Contenido de fármaco:

Esperado: 50,0 mg de acarbosa

Encontrado: 50,0 mg de acarbosa, coeficiente de variación CV = 1,34 % (n = 10)

(d) Preparación de la premezcla de acarbosa (Proceso B)

- 5 Vehículo: Sorbitol, granulado (tamaño medio de partícula aproximadamente 280 µm, área superficial específica aproximadamente 2,1 m²/g)
- Ingrediente activo: Acarbosa
- Excipiente oleoso: Simeticona
- Tamaño de lote: 200 unidades de dosis

mg/dosis	Componente
648,50	Sorbitol, granulado
125,00	Simeticona
50,00	Acarbosa
823,50	Premezcla de acarbosa

- 10 Se suspendió la acarbosa en simeticona con agitación vigorosa. La suspensión resultante se añadió al sorbitol y la mezcla resultante se mezcló durante 10 minutos.

(e) Resultados analíticos:

Contenido de fármaco:

Esperado: 50,0 mg de acarbosa

Encontrado: 51,5 mg de acarbosa, con un coeficiente de variación de CV = 0,56 % (n = 6)

Ejemplo 6: Extracto de arándanos granulado

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
300,00	Jugo de arándanos concentrado en polvo	15,000
100,00	Jugo de granada en polvo	5,000
656,00	Sorbitol Neosorb P300 DC	32,800
20,00	Miglyol 812	1,000
1076,00	Granulado de extracto de arándanos	53,800

- 15 Se mezcló el sorbitol con Miglyol® 812 durante 15 minutos en un agitador-mezclador Turbula. Después se añadieron los dos polvos de extracto y la mezcla resultante se mezcló adicionalmente durante 10 minutos para proporcionar un granulado con extractos de jugo distribuidos homogéneamente. En comparación, la mezcla de todos los componentes anteriores con la excepción del excipiente oleoso Miglyol® 812 dio como resultado un granulado en el que los
- 20 componentes del extracto finamente pulverizado estaban mal distribuidos. La diferencia sustancial en la homogeneidad entre las dos preparaciones fue evidente en la inspección visual.

Ejemplo 7: Comprimidos efervescentes con 500 mg de vitamina C y 25 mg de dextrometorfano HBr

(a) Preparación de una premezcla de dextrometorfano HBr

Ingrediente activo: Dextrometorfano HBr

Vehículo soluble en agua: Sorbitol
 Excipiente oleoso: Miglyol® 808
 Tamaño de lote: 4900 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
50,00	Sorbitol	245,00
5,75	Miglyol® 808	28,18
25,00	Dextrometorfano HBr	122,50
80,75	Fase oleosa de dextrometorfano HBr	395,68

- 5 Se mezcló el sorbitol (p. ej., con un tamaño medio de partícula de 0,3 mm) con dextrometorfano HBr finamente pulverizado (p. ej., con un tamaño medio de partícula de 0,03 mm) en un mezclador rotativo durante 5 minutos. Después se añadió Miglyol® 808, con otros 5 minutos de mezclado. La mezcla resultante se utilizó después en la preparación del granulado efervescente.

(b) Preparación de un granulado efervescente

10 Tamaño de lote: 4900 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
80,75	Fase oleosa de dextrometorfano HBr	395,68
1851,25	Base efervescente con 500 mg de vitamina C	9017,13
68,00	Aromatizante y edulcorantes	333,20
2000,00	Granulado efervescente	9800,01

El granulado efervescente se comprimió con una máquina de comprimir adecuada para dar comprimidos efervescentes con un diámetro de 20 mm. Los comprimidos se envasaron entonces en tubos de comprimidos o plaquetas de blíster.

15 (c) Resultados analíticos:

Distribución de dextrometorfano HBr en los comprimidos efervescentes:

Coefficiente de variación: CV = 2,52 % (n = 10)

Ejemplo comparativo: Comprimidos efervescentes con 500 mg de vitamina C y 25 mg de dextrometorfano HBr sin un excipiente oleoso

- 20 Con fines de comparación, se prepararon un granulado y comprimidos efervescentes similares a los del Ejemplo 7 anterior para examinar el efecto del excipiente oleoso sobre la distribución del ingrediente activo en la formulación del granulado. Se realizó el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 7 con la excepción de la adición del excipiente oleoso, Miglyol® 808, que se reemplazó con la cantidad equivalente de sorbitol en la preparación de la mezcla de granulado efervescente final.

25 (a) Preparación de una premezcla de dextrometorfano HBr

Ingrediente activo: Dextrometorfano HBr
 Vehículo: Sorbitol
 Tamaño de lote: 4000 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
50,00	Sorbitol	200,00

25,00	Dextrometorfano HBr	100,00
75,00	Premezcla de dextrometorfano HBr	300,00

Se mezcló el sorbitol (p. ej., con un tamaño medio de partícula de 0,3 mm) con dextrometorfano HBr finamente pulverizado (p. ej., con un tamaño medio de partícula de 0,03 mm) en un mezclador rotativo durante 5 minutos. La mezcla resultante se utilizó después en la preparación del granulado efervescente.

5 (b) Preparación de un granulado efervescente

Tamaño de lote: 4000 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
75,00	Premezcla de dextrometorfano HBr	300,00
1857,00	Base efervescente con 500 mg de vitamina C	7428,00
68,00	Aromatizante y edulcorantes	272,00
2000,00	Granulado efervescente	8000,00

10 El granulado efervescente se comprimó con una máquina de comprimir adecuada para dar comprimidos efervescentes con un diámetro de 20 mm. Los comprimidos se envasaron entonces en tubos de comprimidos o plaquetas de blíster.

(c) Resultados analíticos:

Distribución de dextrometorfano HBr en los comprimidos efervescentes:

Coefficiente de variación: CV = 4,58 % (n = 10)

Ejemplo 8: Comprimidos efervescentes con 450 mg de calcio y 10 mg de dihidrocloruro de cetirizina

15 (a) Preparación de una premezcla de cetirizina

Ingrediente activo: Dihidrocloruro de cetirizina

Vehículo soluble en agua: Citrato monosódico

Excipiente oleoso: Miglyol® 808

Tamaño de lote: 6600 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
90,00	Citrato monosódico	594,00
10,00	Miglyol® 808	66,00
10,00	Dihidrocloruro de cetirizina	66,00
110,00	Fase oleosa de dihidrocloruro de cetirizina	726,00

20 Se mezcló el citrato monosódico finamente pulverizado (p. ej., con un tamaño medio de partícula de 0,05 mm) con dihidrocloruro de cetirizina finamente pulverizado (p. ej., con un tamaño medio de partícula de 0,03 mm) en un mezclador de circulación forzada durante 5 minutos. Después se añadió Miglyol® 808, con otros 6 minutos de mezcla. La mezcla resultante se utilizó después en la preparación de un granulado efervescente.

25

(b) Preparación de un granulado efervescente

Tamaño del lote: 1900 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
110,00	Fase oleosa de dihidrocloruro de cetirizina	209,00
80,00	Ácido fumárico	152,00
3282,00	Base efervescente con 450 mg de calcio	6235,80
338,0	Manitol	642,20
40,00	Aromatizante	76,00
3850,00	Granulado efervescente	7315,00

- 5 El granulado efervescente se comprimió con una máquina de comprimir adecuada para dar comprimidos efervescentes con un diámetro de 25 mm. Los comprimidos se envasaron entonces en tubos de comprimidos o plaquetas de blíster.

(c) Resultados analíticos:

Distribución en los comprimidos efervescentes:

Coeficiente de variación: CV = 2,73 % (n = 10)

- 10 Ejemplo comparativo: Comprimidos efervescentes con 450 mg de calcio y 10 mg de cetirizina sin un excipiente oleoso

Con fines de comparación, se prepararon un granulado y comprimidos efervescentes similares a los del Ejemplo 8 anterior para examinar el efecto del excipiente oleoso sobre la distribución del ingrediente activo en la formulación del granulado. Se realizó el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8 con la excepción de la adición del excipiente oleoso, Miglyol® 808, que se reemplazó con una cantidad equivalente de manitol en la preparación de la mezcla de granulado efervescente final.

(a) Preparación de una premezcla de dihidrocloruro de cetirizina

Ingrediente activo: Dihidrocloruro de cetirizina

Vehículo: Citrato monosódico

Tamaño del lote: 1900 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
90,00	Citrato monosódico	171,00
10,00	Dihidrocloruro de cetirizina	19,00
100,00	Premezcla de dihidrocloruro de cetirizina	190,00

- 20 Se mezcló el citrato monosódico finamente pulverizado (p. ej., con un tamaño medio de partícula de 0,05 mm) con dihidrocloruro de cetirizina finamente pulverizado (p. ej., con un tamaño medio de partícula de 0,03 mm) en un mezclador de circulación forzada durante 5 minutos. La mezcla resultante se utilizó después en la preparación del granulado efervescente.

- 25 (b) Preparación de granulado efervescente

Tamaño del lote: 1900 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
100,00	Premezcla de dihidrocloruro de cetirizina	190,00
80,00	Ácido fumárico	152,00

3282,00	Base efervescente con 450 mg de calcio	6235,80
348,00	Manitol	661,20
40,00	Aromatizante	76,00
3277,27	Granulado efervescente	7315,00

El granulado efervescente se comprimió con una máquina de comprimir adecuada para dar comprimidos efervescentes con un diámetro de 25 mm. Los comprimidos se envasaron entonces en tubos de comprimidos o plaquetas de blíster.

5 (c) Resultados analíticos:

Distribución en los comprimidos efervescentes:

Coeficiente de variación: CV = 4,03 % (n = 10)

Ejemplo 9: Granulado de vitamina B₆ y magnesio que se disgrega oralmente

(a) Preparación de la premezcla de vitamina B₆

- 10 Vehículo: Maltitol, granulado
 Ingrediente activo: Piridoxina HCl (vitamina B₆)
 Excipiente oleoso: Miglyol® 812
 Tamaño de lote: 20000 unidades de dosis

mg/dosis	Componente	Peso total (g)
20,350	Maltitol, granulado	407,000
1,000	Miglyol 812	20,000
0,854	Piridoxina HCl (0,7 mg Vit, B ₆)	17,080
22,204	Premezcla de vitamina B ₆	444,080

15

Se mezcló maltitol con Miglyol® 812 en un mezclador de caída libre durante 15 minutos. Después se añadió piridoxina HCl en polvo y se continuó mezclando durante 10 minutos más. La mezcla resultante se utilizó para la preparación del granulado que se desintegra por vía oral.

(b) Preparación de granulado de vitamina B₆ y magnesio

mg/dosis	Componente	Peso total (kg)
22,204	Premezcla de vitamina B ₆	13,322
1677,796	Mezcla de granulado de magnesio	1006,678
1700,000	Granulado de vitamina B ₆ y magnesio	1020,000

20

(c) Resultados analíticos:

Contenido de fármaco:

Esperado: 0,7 mg de vitamina B₆

Encontrado: 0,70 mg de vitamina B₆, con un coeficiente de variación de CV = 5,10 % (n = 10)

En comparación, se encontró que la distribución de vitamina B₆ en una mezcla preparada de manera similar sin el excipiente oleoso era sustancialmente menos homogénea:

ES 2 763 945 T3

Contenido de fármaco (sin Miglyol® 812):

Esperado: 0,7 mg de vitamina B₆

Encontrado: 0,64 mg de vitamina B₆, con un coeficiente de variación de CV = 9,92 % (n = 10)

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en polvo o gránulos para uso oral, que comprende
 - (a) un ingrediente activo a un nivel de no más de 10 % en peso;
 - (b) un vehículo soluble en agua, farmacéuticamente aceptable; y
 - 5 (c) un excipiente oleoso que es líquido a temperatura ambiente; en donde la relación en peso del vehículo soluble en agua al excipiente oleoso es al menos 5 a 1, y en donde el ingrediente activo se adhiere al vehículo soluble en agua por medio del líquido oleoso.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la relación en peso del vehículo soluble en agua al ingrediente activo es al menos 2 a 1.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el tamaño medio de partícula del ingrediente activo es más pequeño que el tamaño medio de partícula del vehículo soluble en agua.
4. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde el ingrediente activo es una sola entidad química.
5. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde el vehículo soluble en agua se selecciona de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, alcoholes de azúcar y citrato monosódico.
- 15 6. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde el vehículo soluble en agua tiene un tamaño medio de partícula de al menos 150 μm , y/o un área superficial específica de al menos 1 m^2 por gramo.
7. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde el líquido oleoso se selecciona de aceites triglicéridos y simeticona.
8. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde el ingrediente activo se selecciona de fenilefrina, vitamina B₆, acarbosa y extractos de plantas.
- 20 9. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde el ingrediente activo es hidrocloreto de fenilefrina, el vehículo es citrato monosódico y el líquido oleoso son triglicéridos de cadena media.
10. La composición de cualquier reivindicación precedente, que comprende además un excipiente o pareja efervescente.
- 25 11. La composición de cualquier reivindicación precedente, que comprende otro ingrediente activo en una cantidad correspondiente al menos a 200 mg por unidad de dosis.
12. Un comprimido farmacéutico, comprimido a partir de una mezcla de polvo o gránulos, comprendiendo dicha mezcla la composición de cualquier reivindicación precedente.
13. Un método para la preparación de la composición de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las etapas de:
 - 30 (a) mezclar el ingrediente activo y el vehículo soluble en agua para formar una mezcla de polvo o gránulos, seguido por
 - (b) mezclar la mezcla obtenida en la etapa (a) con el líquido oleoso.
14. Un método para la preparación de la composición de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las etapas de
 - 35 (a) dispersar o disolver el ingrediente activo en el líquido oleoso para formar una solución, dispersión o suspensión líquida, seguido por
 - (b) mezclar el vehículo soluble en agua con la solución, dispersión o suspensión líquida obtenida en la etapa (a).
15. Un método para la preparación de la composición de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las etapas de
 - (a) mezclar el vehículo soluble en agua y el líquido oleoso de tal modo que se obtenga una mezcla de polvo o gránulos; seguido por
 - 40 (b) mezclar la mezcla obtenida en la etapa (a) con el ingrediente activo.
16. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde la etapa (a) se realiza sin la ayuda de disolventes ni la adición de excipientes líquidos adicionales.