

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 359**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2015 PCT/EP2015/001356**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16015813**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2015 E 15734576 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3174531**

54 Título: **Composición que puede comprimirse directamente que contiene celulosa microcristalina**

30 Prioridad:

30.07.2014 EP 14002665

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

20.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**OGNIBENE, ROBERTO;
BAUER, FINN;
WEDEL, THORSTEN y
MODDELMOG, GUENTER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 774 359 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición que puede comprimirse directamente que contiene celulosa microcristalina

La presente invención se refiere a una composición que puede comprimirse directamente para la preparación de comprimidos, que contienen poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino con un tamaño de partícula promedio D_{v50} en el intervalo de 50 a 260 μm y celulosas microcristalinas (MCC) de grano fino con tamaños de grano promedio de $D_{v50} < 70 \mu\text{m}$ en una co-mezcla. Son objeto de la presente invención también el uso de esta mezcla y comprimidos que contienen principio activo con liberación del principio activo prolongada que contiene esta mezcla.

Estado de la técnica

Los poli(alcoholes vinílicos) (PVA) son polímeros sintéticos que están a disposición en distintas calidades en particular con respecto a su grado de polimerización y su viscosidad. Los poli(alcoholes vinílicos) se obtienen mediante hidrólisis alcalina de poli(acetato de vinilo). El poli(acetato de vinilo) se obtiene a su vez mediante una polimerización por radicales de acetato de vinilo. Mediante distintas longitudes de cadena y distintos grados de hidrólisis de los poli(acetatos de vinilo) usados pueden obtenerse poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de distintas propiedades físicas.

Los poli(alcoholes vinílicos) se usan en particular como agentes formadores de película, geles adhesivos y como moduladores de la viscosidad en una pluralidad de campos de aplicación, por ejemplo lacas, papeles, materiales textiles, productos cosméticos así como en productos farmacéuticos, incluyendo sistemas de suministro de fármacos, etc.

En la industria farmacéutica es el uso de PVA especialmente interesante en preparaciones farmacéuticas tal como por ejemplo en productos oftálmicos, como agentes formadores de película para comprimidos recubiertos, como aglutinantes en granulados o como componente de revestimiento en apósitos así como también en sistemas de suministro de fármacos. Es especialmente muy interesante el uso de distintos tipos de PVA en la formulación de formas de administración farmacéuticas orales sólidas con una liberación del principio activo prolongada por ejemplo en los denominados "comprimidos retard". En estos comprimidos se encuentra el principio activo distribuido finamente en una matriz de PVA.

Tras la ingesta oral se consigue una liberación del principio activo retardada de tales formulaciones farmacéuticas que contienen polímero debido a que los comprimidos no se disuelven directamente en presencia de líquido, tal como en la boca o tracto gastro-intestinal, sino que se hinchan y se forma un gel del que se libera el principio activo en primer lugar paulatinamente mediante difusión y erosión lenta de la matriz de gel en el tracto gastrointestinal. Esta liberación del principio activo retardada del comprimido retard conduce a su vez a un nivel de principio activo en sangre casi constante y por consiguiente a una acción terapéutica mejorada.

Esto significa que mediante tales comprimidos modificados de manera galénica es posible liberar el principio activo de la forma de administración de un modo controlado durante un tiempo más largo en el organismo, para mantener debido a ello un nivel en sangre del medicamento terapéuticamente eficaz durante un espacio de tiempo más largo (varias horas).

Las dos ventajas esenciales de tales formulaciones retardadas son – a diferencia de los comprimidos con una liberación del principio activo inmediata tras la ingesta – por un lado la evitación de niveles en sangre/plasma del API (API: *active pharmaceutical ingredient*) indeseados eventualmente también tóxicos, como también una reducción de la frecuencia de ingesta de los comprimidos (por ejemplo en lugar de tres veces al día tan sólo una vez al día) y por consiguiente una mejora del denominado "cumplimiento por parte del paciente", que a su vez está unido con un resultado terapéutico mejorado del tratamiento medicamentoso.

Los poli(alcoholes vinílicos) conocidos, que están especificados para su uso en formulaciones farmacéuticas según las diferentes Farmacopeas (Farmacopea Europea, Ph. Eur.; Farmacopea Estadounidense (USP), y la Farmacopea Japonesa (JP o bien JPE), sin embargo no pueden prepararse para dar comprimidos o sólo en condiciones especiales directamente mediante acción de presión.

Por tanto, un problema especial consiste en este contexto en preparar comprimidos de manera sencilla, que estén constituidos predominantemente por correspondientes PVA como vehículos del principio activo, en el que el principio activo está distribuido de manera homogénea. Una capacidad de tableteo directo de formulaciones que contienen PVA puede conseguirse habitualmente sólo en presencia de proporciones más altas de otros aglutinantes, tal como lactosa, y de agentes lubricantes y eventualmente otros aditivos. Con frecuencia se preparan formulaciones, en las que se usan PVA como vehículo de principio activo, en presencia de soluciones acuosas o alcohólicas. Por ejemplo se conoce preparar correspondientes comprimidos con liberación del principio activo prolongada, comprimiéndose el principio activo y PVA en presencia de otros aditivos tras una granulación en húmedo. Esto último está unido con el inconveniente de que deben separarse de nuevo los disolventes necesarios para la granulación en húmedo con alto uso de energía.

El documento US 2008/152595 A1 da a conocer co-mezclas que pueden comprimirse directamente, que contienen poli(alcoholes vinílicos) de grano fino y celulosas microcristalinas de grano fino.

Objetivo de la presente invención

Tal como resulta de lo descrito anteriormente, para conseguir los efectos de liberación retardada deseados se usan con frecuencia polímeros de hinchamiento como matriz de los cuales se libera el principio activo tras la humectación por ejemplo en el estómago e intestino de manera temporalmente controlada a través de procesos de difusión y erosión y se pone a disposición para la reabsorción.

Los poli(alcoholes vinílicos) (PVA) se usan habitualmente cuando existen por ejemplo reacciones de incompatibilidad entre el principio activo y las hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC) usadas con frecuencia como polímero de liberación retardada o cuando los tipos de HPMC usados muestran un perfil de liberación del principio activo no satisfactorio.

Para el desarrollo de comprimidos rápido con efecto de liberación retardada requiere el galénico un polímero de hinchamiento que pueda comprimirse directamente y no obstante libere el principio activo de manera temporalmente controlada. Los PVA en forma de polvo conocidos, sin embargo, no pueden comprimirse directamente de por sí y proporcionan comprimidos de dureza insuficiente, que no pueden manipularse en la práctica farmacéutica, dado que presentan por ejemplo una tendencia a la ruptura indeseada o una abrasión demasiado alta.

Por tanto, para el desarrollo rápido de tales comprimidos retard a base de poli(alcoholes vinílicos) son deseados materiales de vehículo de poli(alcohol vinílico) que pueden comprimirse directamente. Mediante tales materiales de vehículo sobrarían las etapas de granulación largas y costosas, que normalmente son necesarias para hacer que puedan comprimirse las mezclas de tableteado.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es facilitar matrices de liberación retardada que pueden comprimirse directamente, que hagan que sobre los procedimientos de granulación que requieren tiempo; es decir aquellas etapas que están constituidas por ejemplo por la humectación con líquidos de granulación, mezclados mecánicos en sistemas de mezclado o en instalaciones de lecho fluidizado, así como procedimientos de secado posterior para la separación de los líquidos de granulación y tamizados, de modo que puedan ahorrarse tiempo y energía, sin embargo también inversiones caras y que llevan tiempo en instalaciones de granulación especiales. El objetivo de la presente invención es también facilitar aquellas matrices de liberación retardada ventajosas que pueden comprimirse directamente a base de composiciones que están constituidas predominantemente por PVA. Además es objetivo de la presente invención poner a disposición un procedimiento, mediante el cual puedan transferirse PVA, o bien calidades de PVA habituales en el comercio en un estado que puede comprimirse directamente.

Breve descripción de la invención

El objeto de la presente invención son co-mezclas que pueden comprimirse directamente, que contienen poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino con un tamaño de partícula promedio D_{v50} en el intervalo de 50 a 260 μm y celulosas microcristalinas (MCC) de grano fino con tamaños de grano promedio de $D_{v50} < 70 \mu\text{m}$ y mediante las cuales se facilitan al galénico composiciones que pueden comprimirse directamente con liberación del principio activo retardada.

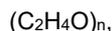
Preferentemente, tales mezclas son objeto de la presente invención, en las que los poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino y celulosas microcristalinas (MCC) de grano fino usados cumplen los requerimientos de las Farmacopeas (Ph. Eur., USP/NF y JPE. La solución del objetivo de la presente invención se realiza en particular mediante co-mezclas que pueden comprimirse directamente, que contienen celulosas microcristalinas de grano fino con tamaños de grano promedio de $D_{v50} < 65 \mu\text{m}$, preferentemente con tamaños de grano promedio $D_{v50} < 20 \mu\text{m}$, en particular en el intervalo de $D_{v50} 1 \mu\text{m} - 20 \mu\text{m}$.

En las co-mezclas que pueden comprimirse directamente de acuerdo con la invención con propiedades mejoradas se encuentran los poli(alcoholes vinílicos) de grano fino y celulosas microcristalinas de grano fino descritos en la relación de 5 : 1 a 1 : 5 con respecto al peso, preferentemente en una relación en el intervalo de 2 : 1 a 1 : 2, en particular preferentemente en una relación en el intervalo de 1 : 1.

De acuerdo con la invención, las correspondientes composiciones que pueden comprimirse directamente pueden contener poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino de los tipos 18-88, 26-88 y 40-88, que corresponden a las Farmacopeas Ph. Eur., JPE y la USP y todas las calidades que se encuentran entremedias, así como los tipos 28-99, que corresponden a la JPE y Ph. Eur..

La solución del objetivo de la presente invención se realiza en particular mediante co-mezclas que pueden comprimirse directamente, que contienen poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino, que corresponden a la Ph. Eur. y que se han obtenido mediante polimerización de acetato de vinilo y mediante hidrólisis parcial o casi completa posterior del poli(acetato de vinilo). Son especialmente muy adecuados aquellos PVA de grano fino que tienen una masa molecular relativa promedio en el intervalo entre 20.000 y 150.000 g/mol y que tienen según la Ph. Eur. una viscosidad en el intervalo de 3 - 70 mPa.s, (medida en una solución al 4 % a 20 °C) y un índice de éster de no más de 280 mg de KOH/g (grado de hidrólisis $> 72,2 \%$ en mol).

En particular son adecuadas correspondientes co-mezclas que pueden comprimirse directamente, que contienen poli(alcoholes vinílicos) (PVA), en el caso de los cuales se trata de resinas que pueden hincharse con agua, que están caracterizados según USP por la fórmula



en la que

n significa un número entero en el intervalo de 500 a 5.000, y que se han obtenido mediante una hidrólisis al 85 - 89 % del poli(acetato de vinilo).

5 Además, comprimidos que contienen principio activo con liberación del principio activo prolongada de varias horas son también objeto de la presente invención y concretamente comprimidos que contienen una co-mezcla de poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino y celulosas microcristalinas (MCC) de grano fino tal como se han caracterizado anteriormente.

10 Además se ha encontrado que los comprimidos que contienen principio activo, que contienen una correspondiente co-mezcla que puede comprimirse directamente en una cantidad del 1 - 99 % en peso, preferentemente en una cantidad del 5-95 % en peso, de manera muy especialmente preferente en una cantidad del 10-90 % en peso con respecto al peso total del comprimido, presentan la liberación del principio activo prolongada deseada.

15 De manera ventajosa, con tales composiciones pueden obtenerse ya con el uso de fuerzas de presión bajas comprimidos con durezas del comprimidos especialmente altas, que requieren en el proceso de preparación sorprendentemente bajas fuerzas de expulsión y que presentan sólo bajas friabilidades de $\leq 0,2$ % en peso.

Ya con el uso de las co-mezclas de acuerdo con la invención mediante acción de una fuerza de presión de 10 kN se obtienen comprimidos con una dureza del comprimido de ≥ 153 N con una friabilidad de $\leq 0,2$ % en peso. Mediante la compresión con una fuerza de presión de 20 kN se obtienen con el uso de las co-mezclas de acuerdo con la invención comprimidos con durezas de ≥ 289 N, que presentan friabilidades de $\leq 0,1$ % en peso.

20 Especialmente bien, usando las co-mezclas descritas, pueden prepararse comprimidos con liberación del principio activo retardada, que contienen preferentemente principios activos de la clase I de BCS, o bien solos o en combinación con otros principios activos. Siempre que se desee y exista una necesidad clínica, pueden procesarse sin embargo también principios activos de otras clases BCS con el procedimiento de acuerdo con la invención para dar formas de administración que pueden comprimirse directamente con una liberación del principio activo retardada.

25 Descripción detallada de la invención

30 Con frecuencia, la actividad suficiente de fármacos depende de una dosificación uniforme y requiere una administración múltiple al día, de modo que pueden evitarse efectos secundarios indeseados. Sin embargo esto no es apetecible con respecto al cumplimiento por parte del paciente. Por tanto es deseable para la administración de determinados principios activos poder facilitar formulaciones de comprimido, mediante las cuales discurra una liberación del principio activo lentamente durante horas, de modo que se ajuste en el caso de una ingesta regular un nivel en sangre eficaz en gran parte constante durante el día, sin embargo sea necesario sólo una ingesta individual por día.

35 Dependiendo de los principios activos que van a usarse son distintos los requerimientos de la respectiva composición. Según sus propiedades químicas y físicas pueden usarse otros vehículos de principio activo y coadyuvantes de tableteado, dado que no es compatible cualquier principio activo con cualquier coadyuvante de tableteado, o bien debido a las propiedades químicas y físicas no pueden administrarse entre sí.

La biodisponibilidad de principios activos puede subdividirse según un sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS) que se desarrolló en la mitad de los años 1990 en los EE.UU. por Gordon Amidon y mientras tanto es parte constituyente tanto de una directriz de US-FDA (*Food and Drug Administration*) como también de una directriz de la Agencia Europea de Medicamentos para la evaluación de la bioequivalencia de fármacos.

40 Por ejemplo, principios activos de la clase I de BCS son principios activos muy solubles con una alta capacidad de permeación. Su reabsorción se controla sólo mediante la velocidad de evacuación del estómago e intestino. En el caso de principios activos que pertenecen a esta clase, cuya actividad es deseable sin embargo durante todo el día, se pone empeño en desarrollar formulaciones mediante las cuales se permita una liberación del principio activo uniforme, retardada.

45 El sistema de clasificación biofarmacéutico (abreviado BCS, en inglés: *Biopharmaceutics Classification System*) describe contextos que en el caso de la administración oral de fármacos desempeñan un papel importante. El sistema se basa en el trabajo de G. Amidon y colegas desde el año 1995. Los autores describen en este trabajo que la biodisponibilidad oral de fármacos se ve influida principalmente por su solubilidad, la velocidad de disolución así como la permeabilidad por membranas biológicas (Amidon GL, Lennernas H, Shah VP; Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995; 12:413.)

En el caso de principios activos de la clase 1 de BCS es alta tanto la solubilidad como también la permeabilidad.

Esto significa que, cuando es alta tanto la solubilidad como también la permeabilidad del fármaco, puede suponerse que la tasa de absorción se determina principalmente por la velocidad de evacuación del estómago e intestino.

Desde agosto de 2000 se encuentra la aplicación del sistema BCS en el caso de procedimientos de autorización para fármacos acabados del organismo regulador americano para fármacos FDA (*Food and Drug Administration*). En determinadas condiciones previas puede prescindirse en el caso de petición de la autorización para fármacos acabados de estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia, cuando mediante aplicación del sistema BCS se detecta que deben ser bioequivalentes el nuevo fármaco acabado (FAM) y un FAM ya autorizado del mismo fármaco. Entonces puede solicitarse una exención (en inglés: *wavier*) de la obligación de realizar estos estudios caros y en este caso innecesarios para la biodisponibilidad. Para ello debe cumplirse el fármaco en la respectiva forma farmacéutica determinados requerimientos en cuanto a los parámetros principales solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución.

5 Solubilidad:

La dosis máxima del fármaco debe disolverse completamente en como máximo 250 ml de un medio de disolución acuoso en un intervalo de valor de pH entre pH 1 y pH 7,5.

Permeabilidad:

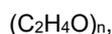
15 Un fármaco tiene entonces una alta permeabilidad cuando se absorbe por el organismo al menos el 90 % de una dosis administrada. Esto debe determinarse mediante datos adecuados (por ejemplo estudios de balance de masa).

Velocidad de disolución:

20 La forma farmacéutica debe garantizar una liberación rápida del fármaco. Esto debe determinarse mediante ensayos de liberación *in-vitro* adecuados (o bien procedimiento de la cesta giratoria o de palas agitadoras). Al menos el 85 % de la correspondiente dosis debe liberarse en el intervalo de 30 minutos en tres medios de liberación distintos (HCl 0,1 N, tampón pH 4,5 y tampón pH 6,8).

25 Tal como se ha descrito anteriormente, el objetivo de la presente invención es poner a disposición un principio activo muy soluble de manera uniforme durante horas. La solución de este problema se posibilitó de manera sorprendente mediante el uso de vehículos de principio activo poliméricos, formando estos últimos en presencia de líquidos fisiológicos, tal como saliva o jugo gástrico y jugo intestinal, lentamente un gel y liberando el principio activo lentamente y de manera controlada mediante difusión de la matriz de comprimido.

En este caso se ofrecen poli(alcoholes vinílicos) (PVA) que como polímeros sintéticos son resinas que pueden hincharse con agua y tienen propiedades excelentes de formación de película y emulsionantes y forman en soluciones acuosas un gel. Los PVA están caracterizados según USP mediante la fórmula



30 en la que

n significa un número entero en el intervalo de 500 a 5.000. Dependiendo del tamaño de molécula de estos polímeros y su composición química varían sus propiedades mucho, en particular en cuanto a la solubilidad en agua, sin embargo también con respecto a la capacidad de tableteado.

35 Los PVA se preparan a partir de poli(acetato de vinilo), hidrolizándose parcial o completamente los grupos acetato funcionales para obtener grupos alcohol funcionales. En la medida en la que aumenta el grado de la hidrólisis, aumenta la solubilidad del polímero en medios acuosos, sin embargo aumenta también la cristalinidad y la temperatura de fusión del polímero. Además varía la temperatura de transición vítrea, dependiendo del grado de la hidrólisis.

40 Por ejemplo, un 38 % de material hidrolizado no tiene ningún punto de fusión, sin embargo una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 48 °C, mientras que un material hidrolizado en un 75 % presenta una temperatura de fusión de aproximadamente 178 °C, un material hidrolizado en un 88 % presenta un punto de fusión de aprox. 196 °C y un material hidrolizado en un 99 % presenta un punto de fusión de aproximadamente 220 °C, tendiendo sin embargo el polímero a descomponerse rápidamente a una temperatura por encima de 200 °C.

45 Para la preparación de las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de los tipos 18-88, 26-88 y 40-88 y todas las calidad que se encuentran entre esto, incluyendo el tipo 28-99 de acuerdo con JPE y Ph. Eur..

50 Aunque los poli(alcoholes vinílicos) son solubles en agua, éstos son casi insolubles en casi todos los disolventes orgánicos, con excepción de algunos disolventes, tal como por ejemplo en etanol con una solubilidad insignificante. Estas propiedades de los polímeros hacen que sea muy difícil preparar formulaciones de comprimidos, en las que están contenidos PVA en un alta proporción y que puedan prepararse para dar comprimidos directamente.

Para su uso en formulaciones farmacéuticas están especificados, según las distintas Farmacopeas, poli(alcoholes vinílicos) de distintos grados de hidrólisis.

La Farmacopea Europea prescribe que un poli(alcohol vinílico) autorizado para su uso en dosificaciones farmacéuticas debe tener un índice de éster de no más de 280 y una masa molecular relativa promedio entre 20.000 y 150.000. El

porcentaje de hidrólisis (H) puede calcularse a partir de la siguiente ecuación:

$$H = ((100 - (0,1535)(EV)) / (100 - (0,0749)(EV))) \times 100,$$

en la que EV corresponde al índice de éster del polímero. Con el índice de éster se quiere decir la indicación de la cantidad de hidróxido de potasio en mg que es necesaria para la saponificación de los ésteres en 1 g de muestra. El índice de éster se calcula a partir de la diferencia del índice de saponificación e índice de acidez.

Por consiguiente pueden usarse según la monografía de la Farmacopea Europea sólo polímeros de PVA con una hidrólisis porcentual de más del 72,2 %.

Según la Farmacopea de los Estados Unidos deben presentar los poli(alcoholes vinílicos) adecuados para su uso en formas de administración farmacéuticas un grado de hidrólisis porcentual entre el 85 y el 89 % y deben tener un grado de polimerización de 500 a 5000. El grado de polimerización (DM) se calcula mediante la ecuación:

$$DM = (\text{masa molar}) / ((86) - (4,42(\text{el grado de hidrólisis})))$$

Un PVA que puede usarse según la monografía de la Farmacopea Europea en formulaciones farmacéuticas es un PVA con un grado de hidrólisis entre el 72,2 % y el 90 %, de manera que están comprendidos tanto PVA según la Ph. Eur. (hidrólisis de más del 72,2 %, sin embargo menos del 90 %) como también aquéllos de acuerdo con la USP (grado de hidrólisis entre 85 - 89 %). Estas calidades de PVA tienen un peso molecular en el intervalo de 14.000 g / mol a 250.000 g / mol.

Mediante ensayos se encontró ahora que para una buena procesabilidad en formulaciones de comprimidos no sólo el grado de hidrólisis de los poli(alcoholes vinílicos) usados, y con ello la cristalinidad, desempeña un papel, sino también las propiedades físicas y las formas de presentación de las calidades de PVA usadas habituales en el comercio.

Tal como se ha indicado ya anteriormente, los poli(alcoholes vinílicos) con grado de hidrólisis correspondientemente alto pueden tabletearse directamente solo en condiciones especiales, es decir deben realizarse previamente etapas de granulación o los PVA usados deben mezclarse con otros coadyuvantes de tableteo y aglutinantes que pueden comprimirse fácilmente, de modo que se haya reducido la proporción de poli(alcohol vinílico) en la composición total.

Mediante estudios se encontró ahora de manera sorprendente que poli(alcoholes vinílicos) de grano fino especiales pueden hacerse accesibles para la capacidad de tableteo directo. De manera correspondiente, los poli(alcoholes vinílicos) de grano fino pueden obtenerse cuando se muelen y se tamizan los poli(alcoholes vinílicos) adecuados, que están certificados para su uso en formulaciones farmacéuticas.

De esta manera pueden prepararse mezclas que contienen polvo de PVA, que pueden tabletearse directamente, en las que el contenido en PVA puede ajustarse de manera sorprendentemente alta.

Los ensayos realizados han mostrado también que la capacidad de tableteo de los poli(alcoholes vinílicos) así tratados previamente puede mejorarse adicionalmente, combinándose éstos de manera adecuada con otros coadyuvantes poliméricos. Es decir, los polvos molidos, de grano fino pueden combinarse a continuación con otros coadyuvantes poliméricos adecuados, de manera que se mejora adicionalmente aún la compresibilidad de la co-mezcla obtenida.

Se ha mostrado en este caso que se obtienen combinaciones que pueden tabletearse especialmente bien cuando los poli(alcoholes vinílicos) molidos, de grano fino se mezclan con celulosas microcristalinas. Para ello pueden usarse celulosas microcristalinas habituales en el comercio, que están certificadas para su uso en formulaciones farmacéuticas, tal como por ejemplo los tipos Vivapur® 102 y Emcocel® de JRS Pharma así como el tipo Avicel® PH 102 de FMC Biopolymer. En particular cuando las celulosas microcristalinas usadas son especialmente de grano fino, se muestra una compresibilidad considerablemente mejorada de las co-mezclas.

Esto es especialmente importante para el desarrollo de comprimidos retard que pueden comprimirse directamente, dado que para el galénico existe siempre la necesidad de "coadyuvantes aún mejores", es decir de matrices con compresibilidades mejoradas adicionalmente. Esto se fundamenta en que se pretende poder procesar también API que pueden comprimirse de manera extremadamente muy mal en un proceso de tableteo directo, lo que no se logra sin embargo con un material DC de baja compresibilidad.

Además, con el uso de una matriz de tableteo que puede comprimirse directamente con una capacidad de compresión mejorada puede reducirse su cantidad de uso, de modo que pueden prepararse comprimidos de peso más bajo y dimensiones reducidas, presentando los comprimidos obtenidos también además durezas del comprimido muy buenas (el denominado "efecto de dilución"). Estas propiedades son interesantes en particular para los denominados comprimidos retard "altamente dosificados", dado que en este caso las dimensiones del comprimido reducidas mejoran el trago por parte del paciente y por consiguiente garantizan el cumplimiento y debido a ello el éxito terapéutico.

De manera sorprendente se encontró mediante los ensayos en la prueba para determinar la capacidad de tableteo de tipos de PVA molidos con distintas celulosas microcristalinas (MCC) que dependiendo del tipo de MCC usado se puede llegar a un empeoramiento o sin embargo a una mejora de la compresibilidad. En particular, los tipos Avicel PH105,

- 5 Vivapur 101 y Avicel PH101 producen en comparación con otros tipos de MCC – con iguales fuerzas de presión – un claro aumento de las durezas del comprimido. Ciertos estudios más detallados de estos tipos de MCC mostraron que se diferencian de los otros tipos mediante sus tamaños de partícula. El tamaño de partícula de estas MCC se encuentran preferentemente en el intervalo de D_{v50} : 17 - 67 μm . Se ha mostrado que cuanto más fino sea el grano de MCC mejores durezas del comprimido se consiguen en la combinación con PVA de grano fino. Por tanto pueden usarse tipos de MCC con tamaños de grano promedio inferiores a 70 μm para la preparación de las co-mezclas de acuerdo con la invención, preferentemente inferiores a 20 μm , medidos como D_{v50} por medio de difracción láser. Con el uso de MCC “de grano grueso” (a partir de 100 μm y en particular a partir de 180 μm) por el contrario disminuyen claramente las durezas del comprimido.
- 10 Como especialmente sorprendente se ha mostrado en este contexto que para la obtención de estas propiedades de compresión directa mejoradas son adecuadas de manera muy evidente sólo las MCC descritas; otros vehículos que favorecen habitualmente la compresión directa, tal como por ejemplo hidrogenofosfatos de calcio que pueden comprimirse directamente, incluyendo el Fujicalins® (Fuji Cematic Industry, Japón) que puede tabletearse directamente muy bien de por sí, sorbitoles que pueden comprimirse directamente (por ejemplo Parateck® SI 400, Merck KGaA, Alemania), manitoles que pueden comprimirse directamente (por ejemplo Parateck® M200, Merck KGaA, Alemania) o almidones que pueden comprimirse directamente (por ejemplo Starch 1500, Colorcon Limited, RU), no muestran en la combinación con PVA esta acción y no conducen a mezclas de polvo que pueden comprimirse directamente con los PVA, tal como han mostrado los propios estudios.
- 15 Mediante este efecto hallado de manera sorprendente puede facilitarse al galénico ahora una mezcla previa que puede comprimirse directamente, que está constituida predominantemente por PVA y celulosa microcristalina de grano fino para la preparación de comprimidos, que puede conducir a la aceleración de un proceso de desarrollo de una nueva formulación de comprimidos.
- 20 Mediante la mejora de las durezas del comprimido con relación constante de PVA/MCC en la matriz de compresión directa tiene el formulador ahora la posibilidad de convertir también principios activos que hasta ahora no pueden comprimirse o sólo pueden comprimirse mal en un comprimido retard. Además es posible ahora convertir también API altamente dosificados en un comprimido retard “compatible con el paciente” con dimensiones que pueden tragarse sin problemas. Además es posible ahora reducir, en caso necesario, con igual cantidad de PVA la cantidad de celulosa microcristalina y con ello el peso del comprimido y las dimensiones del comprimido sin modificar el efecto de liberación retardada del PVA. Estos materiales conducen a un denominado efecto de “disolución” mejor que los materiales de comparación, que se basan en tipos de MCC de grano más grueso.
- 25 La celulosa microcristalina (MCC) es uno de los coadyuvantes de tableteado más importantes en la preparación de productos farmacéuticos y se usa preferentemente como vehículo de principio activo y es un componente esencial para casi cualquier tipo de formas de dosificación orales, tal como comprimidos, cápsulas, sobres, granulados y otros. En forma pura, la celulosa microcristalina (MCC) con la fórmula general $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ es celulosa blanca, de flujo libre en forma de polvo, que puede obtenerse en el comercio con distinta granulación. En calidad farmacéutica cumple ésta los estándares de USP. La celulosa microcristalina sirve entre otras cosas como fibra alimentaria que no puede digerirse, no puede reabsorberse para alimentos con contenido reducido en calorías, por ejemplo salsas de ensalada, postres y helados, como agente separador o como vehículo. Tal como puede deducirse de la descripción anterior, ésta sirve en la farmacia como aglutinante o vehículo para la preparación de comprimidos. En este contexto ha resultado ésta especialmente adecuada para el tableteado directo y conduce a comprimidos duros que con la formulación adecuada presentan tiempos de descomposición cortos.
- 30 MCC se obtiene a partir de partes de plantas leñosas (no a partir de papel reciclado). Según esto se libera la celulosa de plantas de proporciones de celulosa no cristalina con ácido clorhídrico diluido a temperaturas por encima de 100 °C. Es decir, MCC en calidad farmacológica puede obtenerse mediante hidrólisis parcial de celulosa altamente pura y posterior purificación y secado. A continuación de la hidrólisis puede realizarse opcionalmente una carboxilación para mejorar las propiedades hidrófilas.
- 35 MCC es insoluble en agua, alcoholes y disolventes orgánicos. En agua forma MCC una matriz tridimensional que está constituida por microcristales insolubles, incontables, que forman un gel tixotrópico estable. Las propiedades ventajosas de MCC permanecen también en caso de modificaciones del estado de fases condicionadas por la temperatura, por ejemplo durante la transición al estado congelado o durante el calentamiento hasta temperaturas más altas, de modo que MCC es especialmente muy adecuada para mezclas acabadas para el procesamiento posterior.
- 40 Como MCC adecuadas para la obtención de durezas del comprimido suficientes han resultado los tipos habituales en el comercio que tienen tamaños de partícula promedio D_{v50} inferiores a 70 μm , preferentemente en el intervalo de D_{v50} : 17 - 67 μm , en particular preferentemente inferiores a 20 μm , medidos como D_{v50} por medio de difracción láser. A este respecto presentan tales tipos de MCC de grano fino preferentemente densidades aparentes en el intervalo de 0,20 a 0,35 g/cm^3 , preferentemente en el intervalo de 0,20 a 0,31 g/cm^3 . Las calidades de MCC habituales en el comercio adecuadas, que cumplen estos criterios y están cualificadas para su uso en formulaciones farmacéuticas, son por ejemplo
- 45 Vivapur 101 (secado en flujo de aire, tamaño de partícula promedio D_{v50} 65 μm , determinado mediante difracción láser, densidad aparente 0,26 - 0,31 g/cm^3), Avicel PH 101 (tamaño de partícula promedio 50 μm , densidad aparente 0,26 -
- 50
- 55
- 60

0,31 g/cm³) así como Avicel PH 105 (secado por pulverización, tamaño de partícula promedio D_{v50} 20 µm, determinado mediante difracción láser, densidad aparente 0,20 - 0,30 g/cm³).

5 Sin embargo también otros productos comerciales no mencionados en el presente documento, que cumplen los requerimientos descritos, pueden usarse de acuerdo con la invención descrita en el presente documento.

10 Es especialmente sorprendente que mediante la combinación de celulosas microcristalinas adecuadas con distintas calidades de PVA, en particular con PVA con las más diversas viscosidades, se obtengan mezclas que pueden comprimirse directamente, que según la necesidad están constituidas predominantemente por PVA, eventualmente sin embargo también en iguales proporciones por PVA y celulosas microcristalinas. Si se desea, pueden usarse sin embargo también mezclas en las que la proporción de las celulosas microcristalinas de grano fino es más alta que aquélla de los poli(alcoholes vinílicos) de grano fino.

15 Ha resultado especialmente ventajoso cuando en las composiciones de acuerdo con la invención la relación de los poli(alcoholes vinílicos) de grano fino y celulosas microcristalinas de grano fino descritos se encuentra en un intervalo de 5 : 1 a 1 : 5 con respecto al peso, preferentemente en una relación en un intervalo de 2 : 1 a 1:2, en particular preferentemente en una relación en el intervalo de 1 : 1. Tales co-mezclas han resultado especialmente adecuadas para la preparación de comprimidos con liberación del principio activo retardada. Tras el mezclado intensivo, las co-mezclas de PVA con MCC halladas en el presente documento presentan densidades aparentes en el intervalo de 0,38 - 0,48 g/ml con densidades de masa apisonada en el intervalo de 0,53-0,65 g/ml.

20 Mediante las propiedades ventajosas descritas de las combinaciones de poli(alcoholes vinílicos) de grano fino y celulosas microcristalinas de grano fino cuenta el formulador en la industria farmacéutica, sin embargo también en la industria de alimentos o en otros sectores técnicos, con un material que simplifica claramente el gasto de desarrollo de formas de administración comprimidas sólidas con liberación del principio activo prolongada. Éste necesita tan sólo mezclar su principio activo que va a liberarse de manera retardada con la combinación de PVA-MCC de acuerdo con la invención, eventualmente añadir algunos pocos coadyuvantes en particular agentes de deslizamiento y lubricantes y comprimir esta mezcla entonces en una máquina de tableteado. Mediante las propiedades de tableteado especialmente buenas de esta matriz se ha hecho posible el desarrollo de comprimidos retard también con principios activos que se consideran de por sí en realidad que no pueden comprimirse directamente y que debían granularse previamente en procesos realizados de manera habitual. El uso de esta matriz de PVA-MCC ahorra tiempo de desarrollo, inversiones de aparatos y conduce a una seguridad de proceso mejorada en el desarrollo y la producción.

30 Un efecto secundario ventajoso se ajusta con el uso de las co-mezclas de acuerdo con la invención en el proceso de tableteado, que consiste en que las mezclas de acuerdo con la invención conducen a fuerzas de expulsión comparativamente bajas, de manera que es posible trabajar con cantidades de lubricantes claramente más bajas que lo habitual por el contrario en el tableteado. Así se requieren en lugar de una adición de estearato de magnesio habitualmente al 1 % tan sólo aproximadamente un cuarto de esta cantidad, eventualmente también aún menor. En condiciones especiales puede prescindirse completamente también de la adición de tales lubricantes. Esto causa una mejora adicional de las fuerzas de unión interparticulares, es decir se obtienen comprimidos más duros con igual fuerza de presión, pudiéndose conseguir una liberación del principio activo reproducible. Esto último se fundamenta debido a que la liberación se control esencialmente a través del contenido en PVA y la baja adición de estearato de magnesio hidrófobo ejerce tan sólo una influencia insignificante sobre el comportamiento de liberación.

40 Además se refiere la presente invención a un procedimiento para la influencia de las propiedades de tableteado de calidades de PVA de grano fino, en particular de PVA molidos que de por sí presentan sólo una baja compresibilidad. Mediante ensayos se encontró que estos PVA de grano fino pueden transformarse mediante combinación con MCC de grano fino en una forma que puede comprimirse directamente.

45 Los PVA de grano fino son especialmente adecuados para su uso como matrices de liberación retardada, dado que pueden usarse por regla general muy bien para preparar mezclas más homogéneas con el principio activo que va a liberarse de manera retardada. Esto último es de especial importancia para la exactitud de dosificación individual, "content uniformity", para obtener en cada comprimido individual siempre la misma cantidad de principio activo.

50 Además tiene este tipo de formulación con calidades de PVA de grano fino la ventaja de que las grandes superficies de las partículas de PVA fino conducen a una formación de capa de gel más homogénea tras la humectación en el tracto gastro-intestinal, lo que conduce con la ingesta de los comprimidos por el paciente a una difusión reproducible y eventualmente también prolongada del principio activo por este gel.

Realización

55 Para la preparación de las co-mezclas de acuerdo con la invención se mezclan de manera intensiva los poli(alcoholes vinílicos) (PVA) molidos de grano fino con celulosas microcristalinas (MCC) de grano fino seleccionadas y así se transforman en co-mezclas que son adecuadas de manera excelente como matrices de tableteado que pueden comprimirse directamente. Esto es especialmente sorprendente, dado que las mezclas de tales PVA con otros coadyuvantes del mercado que pueden tabletearse directamente – también pueden comprimirse muy bien de por sí – no muestran este efecto de compresión directa con los PVA en forma de polvo, en particular tampoco con celulosas

microcristalinas discrecionales. Sólo cuando se combinan PVA en forma de grano con celulosas microcristalinas de grano fino especiales, resultan co-mezclas que pueden comprimirse directamente.

5 Ventajosamente, con estas co-mezclas de grano fino de acuerdo con la invención pueden transformarse principios activos que pueden comprimirse en sí mal en formulaciones que pueden comprimirse muy bien para dar comprimidos sin otras preparaciones. Además puede mostrarse con los comprimidos preparados, que contienen correspondientes co-mezclas como vehículo de principio activo, que a partir de los comprimidos generados de esta manera puede liberarse el principio activo durante un tiempo muy largo de manera controlada. Los correspondientes comprimidos que contienen principio activo muestran liberaciones de principio activo retardada de al menos 2 horas, preferentemente de durante al menos 6 horas, de manera especialmente preferente de al menos 8 horas, en particular preferentemente de al menos 10 horas, y de manera muy especialmente preferente liberaciones de principio activo de hasta 12 horas, dependiendo del principio activo usado y de la relación de mezcla de los poli(alcoholes vinílicos) de grano fino con las celulosas microcristalinas.

15 Dado que en relación con la preparación de formulaciones de comprimidos se define el término “que puede comprimirse directamente” no de manera vinculante, se usa en la presente descripción el comportamiento de prensado de un manitol que puede comprimirse muy bien del mercado (Parteck® M 200 (manitol), adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph. Eur, BP, JP, USP, E 421, n.º de artículo 1.00419, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) como norma para la comparación. Es objetivo aproximarse en lo posible con las co-mezclas que pueden comprimirse directamente, que contienen PVA de grano fino en combinación con celulosas microcristalinas de grano fino en cantidades mayores, en particular en cuanto a su compresibilidad al comportamiento del Parteck® M 200.

20 Mediante los estudios realizados se encontró que los comprimidos que contienen principio activo, que contienen una composición de acuerdo con la invención en forma de una co-mezcla en una cantidad del 1-99 % en peso, preferentemente en una cantidad del 5 - 95 % en peso, de manera muy especialmente preferente en una cantidad del 10-90 % en peso con respecto al peso total del comprimido, presentan la compresibilidad deseada, especialmente buena. Ventajosamente, con tales composiciones pueden obtenerse tal como se desea, ya con el uso de bajas fuerzas de presión, comprimidos con durezas del comprimido especialmente altas, que requieren en el proceso de preparación sorprendentemente bajas fuerzas de expulsión. Ya con el uso de una fuerza de presión de 20 kN se obtienen comprimidos con una dureza del comprimido de hasta 462 N, que requieren sólo una fuerza de expulsión de menos de 60 N. Además presentan estos comprimidos sólo bajas friabilidades, tal como puede mostrarse mediante ensayos adecuados.

30 Mediante la presente invención se facilita por consiguiente un procedimiento para la preparación de composiciones que pueden comprimirse directamente con liberación del principio activo prolongada y compresibilidad especialmente buena, de manera que se prepara una co-mezcla de celulosas microcristalinas (MCC) de grano fino y poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino, en la que se muele poli(alcohol vinílico) para dar un polvo de grano fino con un tamaño de partícula promedio D_{v50} en el intervalo de 50 a 260 μm , una densidad aparente en el intervalo de 0,55 a 0,62 g/ml y un ángulo de talud en el intervalo de 35 a 38 ° y se tamiza a través de un tamiz de 800 μm y el polvo obtenido se mezcla con celulosas microcristalinas (MCC) de grano fino con tamaños de grano promedio de $D_{v50} < 70 \mu\text{m}$, preferentemente con tamaños de grano promedio en el intervalo de D_{v50} 17 a 67 μm , en particular en el intervalo de D_{v50} 17 μm - 20 μm , y con densidades aparentes en el intervalo de 0,20 a 0,35 g/cm³, preferentemente en el intervalo de 0,20 a 0,31 g/cm³. De esta manera se obtiene una co-mezcla que puede comprimirse directamente, que según lo deseado puede mezclarse con distintos principios activos y puede comprimirse para dar comprimidos con liberación del principio activo retardada.

Los ejemplos dados a continuación dan a conocer procedimientos y condiciones para la preparación de las co-mezclas de PVA-MCC de acuerdo con la invención. Para el experto en el campo es evidente que estén a disposición también otros procedimientos para la molienda y para el mezclado de las sustancias de partida distintos de los que se han descrito en el presente documento.

45 De los ejemplos resultan las ventajas especiales de estas combinaciones de PVA-MCC de grano fino en comparación con las compresibilidades insuficientes que se obtienen mediante combinaciones de PVA con otros vehículos – sin embargo que se consideran como que pueden tabletearse especialmente bien. En el caso de mezcla de una matriz de PVA-MCC de grano fino de acuerdo con la invención con un principio activo en forma de polvo que puede comprimirse mal de por sí y adición de una cantidad muy baja de estearato de magnesio como lubricante pueden obtenerse mediante tableteo directo sencillo comprimidos de durezas suficientes con baja abrasión mecánica, que están a disposición sin problemas para el tratamiento posterior, por ejemplo para la introducción en envases tipo blíster o para la extracción sin rotura de estos envases de extracción por presión por parte del paciente. Los correspondientes comprimidos que contienen principio activo muestran que puede garantizarse una liberación del principio activo prolongada de tales comprimidos de matriz de PVA-MCC durante varias horas.

55 Lista de las figuras:

En las figuras fig. 1 a 4 están representados gráficamente los resultados de ensayo para la ilustración:

Figura 1: perfil de fuerza de presión-dureza del comprimido (de la tabla 1b)

Figura 2: perfil de fuerza de presión-dureza del comprimido (de la tabla 2b)

Figura 3: perfil de fuerza de presión-dureza del comprimido (de la tabla 3b)

Figura 4: perfil de fuerza de presión-dureza del comprimido (de la tabla 4b)

Ejemplos

5 La presente descripción permite al experto usar la invención de manera general. También sin otras realizaciones se parte, por tanto, de que un experto puede usarse la descripción anterior en el alcance más amplio.

En el caso de posibles confusiones se entiende de por sí recurrir a las publicaciones y bibliografía de patentes citadas. De manera correspondiente a esto se consideran estos documentos como parte de la divulgación de la presente descripción.

10 Para el mejor entendimiento y para la ilustración de la invención se proporcionan a continuación ejemplos que se encuentran en el contexto del área de protección de la presente invención. Estos ejemplos sirven también para la ilustración de posibles variantes. Debido a la vigencia general del principio de la invención descrito, los ejemplos no son adecuados sin embargo para reducir el área de protección de la presente solicitud sólo a éstos.

15 Además se entiende por el experto de por sí que tanto en los ejemplos dados como también en la restante descripción, las cantidades de componentes contenidas en las composiciones suman en total siempre sólo hasta el 100 % en peso o bien % en mol con respecto a la composición total y no pueden superar esto, aunque puedan resultar valores más altos de los intervalos de porcentaje indicados. Siempre que no se indique de otra manera, se consideran por tanto las indicaciones en % como % en peso o en mol, con excepción de relaciones que están reproducidas en indicaciones en volumen.

20 Las temperaturas dadas en los ejemplos y la descripción así como en las reivindicaciones se aplican en °C.

25 Las condiciones para la preparación de la combinación de PVA-MCC de acuerdo con la invención especial resultan de los distintos ejemplos. Muy especialmente adecuados son los tipos de MCC Avicel PH105 (ejemplos A1-A4) y Avicel PH101 (ejemplos C1-C4) de la empresa FMC Biopolymer así como el tipo Vivapur 101 (ejemplos B1-B4) de la empresa JRS Pharma. Con estos materiales se obtienen los comprimidos más duros con el uso de fuerzas de presión comparables, es decir estas combinaciones especiales muestran el mejor potencial de "dilución".

Caracterización de los materiales usados

1. Tipos de PVA usados y sus propiedades:

1.1 Materias primas para la molienda

30 1.1.1. PVA 4-88: poli(alcohol vinílico) 4-88, adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph. Eur., USP, JPE, n.º de artículo 1.41350, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

1.1.2. PVA 18-88: poli(alcohol vinílico) 18-88, adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph. Eur., USP, JPE, n.º de artículo 1.41355, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

1.1.3. PVA 26-88: poli(alcohol vinílico) 26-88, adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph. Eur., USP, JPE, n.º de artículo 1.41352, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

35 1.1.4. PVA 40-88: poli(alcohol vinílico) 40-88, adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph. Eur., USP, JPE, n.º de artículo 1.41353, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

1.1.5. PVA 28-99: poli(alcohol vinílico) 28-99, adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp JPE, n.º de artículo 1.41356, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

40 Estos tipos de PVA se encuentran como partículas de grano grueso – varios milímetros de tamaño – que no pueden usarse en esta forma como una matriz de tableteado que puede comprimirse directamente.

45 Las partículas grandes no permiten un llenado reproducible de las matrices del punzón y por consiguiente tampoco un peso del comprimido constante con altas velocidades de rotación de las máquinas de tableteado (de marcha concéntrica). Además, sólo los PVA de grano fino pueden garantizar una distribución homogénea del principio activo sin la aparición de efectos de disgregación en los comprimidos. Esto es absolutamente necesario para garantizar la exactitud de dosificación individual del principio activo (*content uniformity*) en cualquier comprimido producido. Adicionalmente puede garantizarse sólo mediante un PVA de grano fino también la formación de gel homogénea necesaria para la liberación retardada reproducible en todo el cuerpo del comprimido.

Por estos motivos deben triturarse, es decir molerse los tipos de PVA de grano grueso anteriormente mencionados antes de su uso como matrices de liberación retardada que pueden comprimirse directamente.

1.2 Tipos de PVA molido

- 1.2.1. PVA 4-88 molido, de poli(alcohol vinílico) 4-88 n.º de artículo 1.41350
- 1.2.2. PVA 18-88 molido, de poli(alcohol vinílico) 18-88 n.º de artículo 1.41355
- 1.2.3. PVA 26-88 molido, de poli(alcohol vinílico) 26-88 n.º de artículo 1.41352
- 5 1.2.4. PVA 40-88 molido, de poli(alcohol vinílico) 40-88 n.º de artículo 1.41353
- 1.2.5. PVA 28-99 molido, de poli(alcohol vinílico) 28-99 n.º de artículo 1.41356

Molienda:

La molienda de los tipos de PVA se realiza en un molino de chorro en espiral Aeroplex tipo 200 AS de la empresa Hosokawa Alpine, Augsburg, Alemania con nitrógeno líquido como molienda en frío de 0 °C a menos 30 °C.

10 Las propiedades del producto resultantes de los tipos de PVA molidos, en particular los valores característicos del polvo tal como densidad aparente, densidad de masa apisonada, ángulo de talud, superficie BET, volumen de poros BET así como las distribuciones de tamaño de partícula resultan de las siguientes tablas:

Densidad aparente, densidad de masa apisonada, ángulo de talud, superficie BET, volumen de poros BET:

(Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Densidad aparente (g/ml)	Densidad de masa apisonada (g/ml)	Ángulo de talud (°)	Superficie BET (m ² /g)	Volumen de poros BET (cm ³ /g)
PVA 4-88*	0,61	0,82	35,1	0,1308	0,0008
PVA 18-88*	0,57	0,76	35,5	0,1831	0,0011
PVA 26-88*	0,56	0,74	35,5	0,2045	0,0013
PVA 40-88*	0,59	0,77	36,9	0,1123	0,0009
PVA 28-99*	0,58	0,76	37,7	0,2210	0,0016

15 * PVA molido

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (1 bar de contrapresión):

Indicaciones en µm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	21,36	33,93	60,39	75,25	91,61	177,74	380,57	790,37
PVA 18-88*	29,67	44,93	73,95	89,11	105,22	185,49	375,88	755,84
PVA 26-88*	27,76	42,32	73,01	90,14	108,67	198,51	382,65	676,96
PVA 40-88*	31,84	50,64	89,13	109,77	131,45	230,52	413,71	634,59
PVA 28-99*	24,87	39,81	72,81	90,72	109,31	191,42	343,54	561,23

* PVA molido

20

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (2 bar de contrapresión):

Indicaciones en µm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	19,09	30,21	52,69	64,83	77,87	143,83	279,64	451,94
PVA 18-88*	26,90	40,38	65,3	78,08	91,55	159,10	321,46	607,64
PVA 26-88*	24,59	36,93	61,67	75,05	89,33	157,79	286,17	434,23
PVA 40-88*	31,03	49,47	88,54	110,06	132,79	235,87	430,35	686,1
PVA 28-99*	24,27	39,63	74,31	93,13	112,51	196,45	350,21	570,12

* PVA molido

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (3 bar de contrapresión):

Indicaciones en μm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	18,35	29,27	51,25	63,09	75,77	139,46	269,8	425,62
PVA 18-88*	24,55	36,60	57,91	68,48	79,45	132,37	246,56	393,59
PVA 26-88*	25,17	38,18	64,35	78,47	93,57	167,41	317,16	514,18
PVA 40-88*	32,81	53,33	96,27	119,61	144,21	256,31	463,67	717,76
PVA 28-99*	22,33	35,92	65,94	82,31	99,37	174,84	305,5	454,03

* PVA molido

- 5 Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en húmedo (en aceite de silicona muy fluido):

Indicaciones en μm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	10,03	20,1	38,02	47,82	58,31	110,91	231,64	390,95
PVA 18-88*	17,19	30,25	50,06	59,22	68,47	111,89	212,70	357,70
PVA 26-88*	15,42	26,76	45,50	54,83	64,47	110,50	212,91	353,68
PVA 40-88*	20,41	34,80	60,35	73,32	86,96	154,96	299,57	490,08
PVA 28-99*	14,68	25,96	47,49	58,88	70,80	127,68	240,70	376,70

* PVA molido

Distribución de partículas determinada a través de tamizado de torre:

- 10 Indicaciones en porcentaje en peso (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	<32 μm	32-50 μm	50-75 μm	75-100 μm	100-150 μm	150-200 μm	200-250 μm
PVA 4-88*	3,3	7,9	12,6	12,2	19,6	12,9	10,5
PVA 18-88*	0,5	8,1	12,8	13,6	20,4	15,0	9,4
PVA 26-88*	5,3	8,4	12,3	13,6	21,8	13,1	9,0
PVA 40-88	2,6	5,5	8,1	8,8	17,8	14,0	10,7
PVA 28-99*	5,0	7,1	9,1	9,8	20,4	13,2	11,7

Muestra	250-300 µm	300-355 µm	355-400 µm	400-500 µm	500-600 µm	600-710 µm	>710 µm
PVA 4-88*	6,5	4,5	2,8	3,5	2,0	0,9	0,8
PVA 18-88*	5,8	4,2	2,6	3,5	2,1	1,0	1,0
PVA 26-88*	5,0	3,7	2,2	2,7	1,8	0,6	0,5
PVA 40-88	7,5	6,6	3,9	5,9	4,1	1,9	2,6
PVA 28-99*	7,9	5,3	3,2	3,7	2,0	0,8	0,8

* PVA molido

2. Celulosas microcristalinas (MCC) para la preparación de las mezclas con poli(alcoholes vinílicos) (molienda)

- 2.1 Avicel® PH 101, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, FMC BioPolymer, USA
- 2.2 Avicel® PH 102, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, FMC BioPolymer, USA
- 5 2.3 Avicel® PH 102 SCG, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, FMC BioPolymer, USA
- 2.4 Avicel® PH 105, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, FMC BioPolymer, USA
- 2.5 Vivapur® tipo 12, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Alemania
- 2.6 Vivapur® tipo 101, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Alemania
- 2.7 Vivapur® tipo 102 Premium, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Alemania
- 10 2.8 Vivapur® tipo 200, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Alemania
- 2.9 Emcocel® 90 M, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, , Rosenberg, Alemania
- 2.10 Emcocel® LP 200, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, , Rosenberg, Alemania
- 2.11 Comprcel® M 302, celulosa microcristalina, Ph. Eur., NF, JP, BP, USP, Mingtai Chemical Co. Ltd., Taiwan

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (1 bar de contrapresión):

- 15 Indicaciones en µm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel® PH 101	22,59	33,09	37,77	42,36	61,82	98,62	161,34
Avicel® PH 102	28,27	46,75	56,59	66,56	107,27	170,38	235,70
Avicel® PH 102 SCG	48,99	90,03	106,32	120,84	173,66	251,80	331,64
Avicel® PH 105	6,80	10,21	11,61	12,94	18,50	28,35	40,38
Vivapur® 12	42,55	75,61	92,59	108,97	171,37	264,07	358,09
Vivapur® 101	20,66	30,70	35,97	41,53	66,58	108,89	155,53
Vivapur® 102	31,56	53,04	66,00	79,89	135,87	215,53	293,94
Vivapur® 200	49,25	97,09	125,64	152,47	245,21	375,17	507,15
Emcocel® 90 M	41,28	63,99	73,89	83,41	121,96	185,25	253,79
Emcocel® LP 200	68,47	113,69	129,77	144,39	199,67	285,27	376,22
Comprcel® M 302	30,07	55,56	66,85	77,23	116,30	176,60	240,36

ES 2 774 359 T3

Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (2 bar de contrapresión):

Indicaciones en μm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel® PH 101	19,43	28,55	32,60	36,53	52,81	80,77	114,13
Avicel® PH 102	28,40	47,32	57,45	67,69	108,91	171,94	236,64
Avicel® PH 102 SCG	48,32	84,95	100,38	114,43	166,33	243,47	321,96
Avicel® PH 105	6,39	9,81	11,19	12,52	18,03	27,77	39,70
Vivapur® 12	35,98	62,68	77,81	93,33	155,79	249,72	345,23
Vivapur® 101	19,61	29,42	34,61	40,15	66,06	113,18	176,82
Vivapur® 102	27,55	45,97	57,41	70,40	127,29	208,92	288,93
Vivapur® 200	44,08	86,21	113,63	140,90	235,62	365,86	497,34
Emcocel® 90 M	37,39	58,75	68,08	77,03	113,34	173,41	239,37
Emcocel® LP 200	75,97	121,31	137,44	152,19	208,23	294,84	385,17
Comprecel® M 302	33,33	62,38	74,56	85,63	127,04	190,77	257,84

5 Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en seco (3 bar de contrapresión):

Indicaciones en μm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel® PH 101	18,03	26,91	30,91	34,81	51,16	80,11	117,89
Avicel® PH 102	24,28	40,18	49,21	58,86	100,25	164,22	229,95
Avicel® PH 102 SCG	42,19	77,05	92,59	106,73	158,55	234,98	312,72
Avicel® PH 105	6,10	9,50	10,88	12,20	17,67	27,29	38,96
Vivapur® 12	31,65	54,13	67,50	81,98	144,53	240,48	338,01
Vivapur® 101	17,23	25,91	30,40	35,18	58,17	99,16	143,94
Vivapur® 102	23,61	38,84	48,19	59,22	114,76	198,37	278,99
Vivapur® 200	38,43	73,36	97,85	124,94	223,50	356,46	490,73
Emcocel® 90 M	34,07	55,25	64,57	73,49	109,27	167,95	232,86
Emcocel® LP 200	61,18	104,76	120,78	135,31	189,83	272,98	358,76
Comprecel® M 302	29,22	54,80	66,28	76,75	115,86	175,96	239,63

* PVA molido

10 Distribución de partículas determinada a través de difracción con láser con dispersión en húmedo (en aceite de silicona muy fluido):

Indicaciones en μm (Los detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en procedimientos)

Muestra	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel® PH 101	20,66	32,85	38,18	43,31	63,99	98,56	140,53
Avicel® PH 102	26,92	46,05	55,55	64,77	101,48	161,28	227,07
Avicel® PH 102 SCG	38,64	69,23	83,63	97,33	150,39	231,75	316,41
Avicel® PH 105	5,21	9,07	10,51	11,84	17,11	26,17	37,37
Vivapur® 12	31,45	55,34	67,86	80,26	132,04	219,78	316,04
Vivapur® 101	17,51	26,83	31,53	36,51	59,93	99,84	144,07
Vivapur® 102	28,28	47,27	58,07	69,46	119,03	200,35	285,42
Vivapur® 200	33,53	59,12	74,18	90,77	171,42	302,56	434,89
Emcocel® 90 M	35,68	58,96	68,77	78,12	116,55	183,76	261,39
Emcocel® LP 200	60,38	105,52	122,18	137,35	194,75	283,57	377,02
Comprecel® M 302	27,02	52,05	63,61	74,24	114,48	178,54	248,78

2. Materiales restantes

Dado que el término “que puede comprimirse directamente” no se define de manera vinculante, se usa el comportamiento de prensado de un manitol del mercado que puede comprimirse muy bien como norma:

- 5 Parteck® M 200 (manitol), adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph. Eur., BP, JP, USP, E 421, n.º de artículo 1.00419, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

Es objetivo aproximarse en lo posible con los PVA que pueden comprimirse directamente en particular en cuanto a su compresibilidad al comportamiento del Parteck® M 200.

Aparatos/procedimientos para la caracterización de las propiedades de materia

- 10 1. Densidad aparente: de acuerdo con la norma DIN EN ISO 60: 1999 (versión alemana) - indicación en “g/ml”
2. Densidad de masa apisonada: de acuerdo con la norma DIN EN ISO 787-11: 1995 (versión alemana) - indicación en “g/ml”
3. Ángulo de talud: de acuerdo con la norma DIN ISO 4324: 1983 (versión alemana) - indicación en “grado”
- 15 4. Superficie determinada de acuerdo con BET: evaluación y realización de acuerdo con la bibliografía “BET Surface Area by Nitrogen Absorption” de S. Brunauer *et al.* (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1983) Aparato: ASAP 2420 empresa Micromeritics Instrument Corporation (EE.UU.); nitrógeno; pesada inicial: aprox. 3,0000 g; calentamiento: 50 °C (5 h); tasa de calentamiento 3 K/min; indicación del valor medio aritmético de tres determinaciones
- 20 5. Determinación del tamaño de partícula a través de difracción láser con dispersión en seco: Mastersizer 2000 con unidad de dispersión Scirocco 2000 (empresa Malvern Instruments Ltd. RU), determinaciones con 1, 2 y 3 bar de contrapresión; evaluación Fraunhofer; dispersante RI: 1.000, límites de obscuración: 0,1-10,0 %, tipo de bandeja: uso general, tiempo de fondo: 7500 msec, tiempo de medición: 7500 msec, realización de acuerdo con la norma ISO 13320-1 así como las indicaciones del manejo técnico y las especificaciones del fabricante del aparato; indicaciones en % en vol
- 25 6. Determinación del tamaño de partícula a través de difracción láser con dispersión en húmedo: Mastersizer 2000 con unidad de dispersión en húmedo Hydro 2000SM (empresa Malvern Instruments Ltd. RU); medio de dispersión aceite de silicona muy fluido (fabricante: Evonic Goldschmidt GmbH, Alemania; designación del fabricante: Tegiloxan3, número de artículo del fabricante: 9000305); dispersante RI: 1.403; velocidad de agitador: 2500 rpm; tipo de bandeja: uso general; tiempo de fondo: 7500 msec; tiempo de medición: 7500 msec; límites de obscuración: 7,0-13,0 %; realización de acuerdo con la norma ISO 13320-1 así como las indicaciones del manejo técnico y las especificaciones del fabricante del aparato; indicaciones en % en vol.
- 30 Realización: la célula de suspensión se llena con el aceite de silicona muy fluido, se añade en porciones la muestra hasta alcanzar el intervalo de obscuración pretendido (7,0-13,0 %) y tras 2 minutos de tiempo de espera comienza la medición.

7. Determinación del tamaño de partícula mediante tamizado en seco a través de una torre de tamizado: Retsch AS 200 control, empresa Retsch (Alemania); cantidad de sustancia: aprox. 110,00 g; tiempo de tamizado: 30 minutos; intensidad de amplitud: 1 mm; intervalo: 5 segundos; tamices de análisis con tejido de alambre de acuerdo con la norma DIN ISO 3310; ancho de tamiz (en µm): 710, 600, 500, 400, 355, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50, 32; indicación de la distribución de cantidad por fracción de tamiz en las tablas como “% en peso de la pesada inicial”

8. Las pruebas de tableteo se realizan de la siguiente manera:

Las mezclas de acuerdo con las composiciones indicadas en la parte de ensayo se mezclan durante 5 minutos en un recipiente de acero inoxidable cerrado (capacidad: aprox. 2 l, altura: aprox. 19,5 cm, diámetro: aprox. 12 cm de medida exterior) en una mezcladora de tambaleo de laboratorio (Turbula T2A, empresa Willy A. Bachofen, Suiza).

10 Como estearato de magnesio se usa Parateck LUB MST (estearato de magnesio vegetal) EMPROVE exp Ph. Eur., BP, JP, NF, FCC n.º de artículo 1.00663 (Merck KGaA, Alemania) que se depositó a través de un tamiz de 250 µm.

La compresión para dar comprimidos de 500 mg (11 mm de punzón, redondos, planos, con funda) se realiza en una máquina de tableteo excéntrica instrumentada Korsch EK 0-DMS (empresa Korsch, Alemania) con el sistema de evaluación Catman 5.0 (empresa Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM, Alemania).

15 Por cada fuerza de presión sometida a prueba (ajustes teóricos: ~5, ~10, ~20 y ~30 kN; los valores reales medidos de manera eficaz están indicados en los ejemplos) se preparan al menos 100 comprimidos para la evaluación de los datos de presión y determinación de los valores característicos galénicos.

20 Durezas del comprimido, diámetro y altura: Erweka Multicheck 5.1 (empresa Erweka, Alemania); datos promedio (valores medios aritméticos) de en cada caso 20 mediciones de comprimido por fuerza de presión. Las mediciones se realizan un día tras la preparación del comprimido.

Abrasión del comprimido: aparato de prueba de friabilidad TA420 (empresa Erweka, Alemania); parámetros de aparato y realización de las mediciones de acuerdo con la Ph. Eur. 7ª edición “Friabilidad de comprimidos no recubiertos”. Las mediciones se realizan un día tras la preparación del comprimido.

25 Masa del comprimido: valor promedio (valor medio aritmético) de la pesada de 20 comprimidos por fuerza de presión: Multicheck 5.1 (empresa Erweka, Alemania) con balanza Sartorius CPA 64 (empresa Sartorius, Alemania). Las mediciones se realizan un día tras la preparación del comprimido.

Resultados de ensayo

Se encontró mediante los ensayos que en particular sólo la co-mezclas con tres celulosas microcristalinas (MCC) especiales conducen a una buena capacidad de compresión.

30 Mediante los ensayos se encontró también que evidentemente no todos los tipos de MCC que pueden obtenerse en el comercio muestran una mejora de la compresibilidad en las co-mezclas con los PVA molidos.

35 Dado que el término “que puede comprimirse directamente” no se define de manera vinculante, se usa el comportamiento de prensado de un manitol del mercado que puede comprimirse muy bien (Parateck® M 200 (manitol)), adecuado para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph. Eur., BP, JP, USP, E 421, n.º de catálogo 100419, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) como norma. Es objetivo aproximarse en lo posible con los PVA que pueden comprimirse directamente (como co-mezclas) en particular en cuanto a su compresibilidad al comportamiento del Parateck® M200.

40 Se encontró mediante los ensayos que las co-mezclas a base de poli(alcoholes vinílicos) molidos de grano fino con las celulosas microcristalinas de grano fino, tal como por ejemplo con los productos que pueden obtenerse en el comercio Avicel PH 105 (ejemplos A1-A4), Vivapur 101 (ejemplos B1-B4) y Avicel PH101 (ejemplos C1-C4), presentan una compresibilidad especialmente muy buena. Esta compresibilidad es equivalente o incluso aún claramente mejor que aquella del Parateck® M200 que se considera como que puede comprimirse directamente especialmente bien.

Estas co-mezclas de PVA-MCC especiales son con ello especialmente muy adecuadas como matrices para la formulación de comprimidos retard en combinación con principios activos que de por sí pueden comprimirse mal en el tableteo directo.

Modo de procedimiento:

1a.

Preparación de las mezclas que están constituidas por las distintas celulosas microcristalinas del mercado con el PVA molido tipo 4-88

1b.

50 Compresión de estas mezclas (con adición del 0,25 % en peso de Parateck® LUB MST) y caracterización de comprimidos con respecto a los parámetros dureza del comprimido, masa del comprimido, altura del comprimido, abrasión del comprimido así como fuerza de expulsión necesaria

- 2a.
Preparación de las mezclas que están constituidas por las distintas celulosas microcristalinas del mercado con el PVA molido tipo 18-88
- 2b.
5 Compresión de estas mezclas (con adición del 0,25 % en peso de Parateck® LUB MST) y caracterización de comprimidos con respecto a los parámetros dureza del comprimido, masa del comprimido, altura del comprimido, abrasión del comprimido así como fuerza de expulsión necesaria
- 3a.
10 Preparación de las mezclas que están constituidas por las distintas celulosas microcristalinas del mercado con el PVA molido tipo 26-88
- 3b.
Compresión de estas mezclas (con adición del 0,25 % en peso de Parateck® LUB MST) y caracterización de comprimidos con respecto a los parámetros dureza del comprimido, masa del comprimido, altura del comprimido, abrasión del comprimido así como fuerza de expulsión necesaria
- 15 4a.
Preparación de las mezclas que están constituidas por las distintas celulosas microcristalinas del mercado con el PVA molido tipo 40-88
- 4b.
20 Compresión de estas mezclas (con adición del 0,25 % en peso de Parateck® LUB MST) y caracterización de comprimidos con respecto a los parámetros dureza del comprimido, masa del comprimido, altura del comprimido, abrasión del comprimido así como fuerza de expulsión necesaria

A) Resultados de ensayo:

1a. Preparación de las mezclas de los vehículos que pueden comprimirse directamente con el PVA molido tipo 4-88

- 25 Descripción general: PVA molido 4-88 se deposita para la separación de proporciones gruesas y aglomerados eventuales a través de un tamiz manual de 800 µm. 300 g de este producto tamizado se introducen mediante pesada en un recipiente de mezclado Turbula de 2 l, se añaden 300 g de la correspondiente celulosa microcristalina de la tabla 1a y se mezclan durante 5 min. en una mezcladora Turbula T2A.

Tabla 1a: Composición de las co-mezclas de PVA molido 4-88 con celulosas microcristalinas

Composición	50 % en peso de PVA	50 % en peso de MCC
ejemplo A1	PVA 4-88*	Avicel® PH 105
ejemplo B1	PVA 4-88*	Vivapur® 101
ejemplo C1	PVA 4-88*	Avicel® PH 101
comparación D1	PVA 4-88*	Vivapur® 12
comparación E1	PVA 4-88*	Vivapur® 102 Premium
comparación F1	PVA 4-88*	Vivapur® 200
comparación G1	PVA 4-88*	Emcocel® LP200

*: PVA molido

1b. Compresión de estas mezclas y caracterización de comprimidos

- 35 Descripción general: por cada 498,75 g de las co-mezclas preparadas anteriormente de los ejemplos A1-C1 o bien las comparaciones D1-G1 se mezclan en un recipiente de mezclado Turbula con 1,25 g de estearato de magnesio, de nuevo se mezclan durante 5 min. en una mezcladora Turbula T2A y se tabletean en una prensa excéntrica Korsch EK 0-DMS.

Como comparación sirve Parateck® M200 mezclado con el 1 % de Parateck® LUB MST. Observación: una compresión del Parateck® M200 con poco estearato de magnesio no es posible debido a las fuerzas de expulsión muy altas que resultan por lo demás.

Tabla 1b: Datos de tableteado de las co-mezclas de PVA molido 4-88 con celulosas microcristalinas

Leyenda:

A: fuerza de presión [kN]

B: dureza del comprimido tras 1 día [N]

C: masa del comprimido [mg]

D: altura del comprimido [mm]

E: abrasión [%]

F: fuerza de expulsión (N)

	A		B	C	D	E	F
	teórico	real					
Ejemplo A1	5	4,9	102,7	498,6	5,4	0,24	103,3
	10	10,4	230,8	493,1	4,8	0	110,1
	20	19,5	439,4	486,6	4,4	0	70,4
	30	30,3	551,5	486,9	4,3	0	48,6
Ejemplo B1	5	5,1	89,6	500,8	5,5	0,43	90,1
	10	9,5	192,7	500,4	4,9	0,16	94,6
	20	21,4	390,1	504,9	4,5	0,07	58,8
	30	29,5	447,6	504,3	4,4	0,07	51,2
Ejemplo C1	5	4,9	77,9	495,1	5,6	0,69	96,8
	10	9,8	178,6	497,8	4,9	0,16	98,7
	20	21,1	340,5	501,6	4,5	0,06	61,7
	30	30,9	405,0	503,6	4,4	0,05	50,7
Comparación D1	5	5,0	45,8	495,8	5,4	1,47	86,6
	10	10,6	107,0	500,5	4,9	0,27	97,5
	20	20,2	208,9	502,0	4,4	0,08	75,4
	30	30,7	250,8	502,4	4,4	0,07	66,4
Comparación E1	5	5,1	65,2	501,3	5,5	0,55	---
	10	9,6	140,0	504,8	4,9	0,19	95,9
	20	19,8	264,8	503,9	4,5	0,10	65,4
	30	30,8	321,2	504,7	4,4	0,06	56,3
Comparación F1	5	5,1	33,7	497,8	5,5	4,72	75,4
	10	9,6	81,2	502,1	5,0	0,59	85,7
	20	19,1	160,4	503,2	4,6	0,19	62,4
	30	30,3	188,8	502,2	4,5	0,14	53,9
Comparación G1	5	5,0	22,4	493,4	5,7	47,34	82,0
	10	9,7	58,2	498,0	5,0	1,24	91,1
	20	20,0	121,6	500,4	4,6	0,25	63,8
	30	29,6	138,3	500,8	4,5	0,21	54,7
Pardeck® M200	5	5,2	84,1	497,8	5,1	0,21	155,8

	10	10,7	196,5	500,6	4,6	0,17	306,0
	20	20,3	340,0	499,4	4,2	0,15	513,6
	30	30,0	396,7	498,3	4,0	0,16	647,6

En la figura 1 están representados gráficamente los perfiles de fuerza de presión-dureza del comprimido muy distintos para la mejor ilustración.

5 **2a. Preparación de las mezclas de los vehículos que pueden comprimirse directamente con el PVA molido-tipo 18-88**

Descripción general: PVA molido 18-88 se deposita para la separación de proporciones gruesas y aglomerados eventuales a través de un tamiz manual de 800 µm. 300 g de este producto tamizado se introducen mediante pesada en un recipiente de mezclado Turbula de 2 l, se añaden 300 g de la correspondiente celulosa microcristalina de la tabla 2a y se mezclan durante 5 min. en una mezcladora Turbula T2A.

10 **Tabla 2a: Composición de las co-mezclas de PVA molido 18-88 con celulosas microcristalinas**

Composición	50 % en peso de PVA	50 % en peso de MCC
ejemplo A2	PVA 18-88*	Avicel® PH 105
ejemplo B2	PVA 18-88*	Vivapur® 101
ejemplo C2	PVA 18-88*	Avicel® PH 101
comparación D2	PVA 18-88*	Vivapur® 12
comparación E2	PVA 18-88*	Vivapur® 102 Premium
comparación F2	PVA 18-88*	Vivapur® 200
comparación G2	PVA 18-88*	Emcocel® LP200

*: PVA molido

2b. Compresión de estas mezclas y caracterización de comprimidos

Descripción general:

15

Por cada 498,75 g de las co-mezclas preparadas anteriormente de los ejemplos A2-C2 o bien las comparaciones D2-G2 se mezclan en un recipiente de mezclado Turbula con 1,25 g de estearato de magnesio, de nuevo se mezclan durante 5 min. en una mezcladora Turbula T2A y se tabletean en una prensa excéntrica Korsch EK 0-DMS.

20

Como comparación sirve Parateck® M200 mezclado con el 1 % de Parateck® LUB MST. Observación: una compresión del Parateck® M200 con poco estearato de magnesio no es posible debido a las fuerzas de expulsión muy altas que resultan por lo demás.

Tabla 2b: Datos de tableteado de las co-mezclas de PVA molido 18-88 con celulosas microcristalinas

Leyenda:

A: fuerza de presión [kN] B: dureza del comprimido tras 1 día [N]

C: masa del comprimido [mg] D: altura del comprimido [mm]

E: abrasión [%] F: fuerza de expulsión (N)

25

	A	B	c	D	E	F
--	---	---	---	---	---	---

ES 2 774 359 T3

	teórico	real					
Ejemplo A2	5	5,6	120,0	501,1	5,4	0,08	107,2
	10	10,3	239,1	501,9	4,9	0	108,8
	20	20,5	465,5	502,2	4,5	0	69,5
	30	31,1	591,0	497,2	4,3	0	49,2
Ejemplo B2	5	4,8	82,2	497,9	5,5	0,44	83,6
	10	9,4	184,2	497,3	4,9	0,12	89,4
	20	21,0	363,8	498,6	4,4	0,04	58,1
	30	30,5	448,5	500,9	4,3	0,02	49,4
Ejemplo C2	5	5,1	73,0	497,5	5,4	0,59	92,6
	10	10,3	172,5	501,5	4,9	0,13	94,6
	20	19,6	311,5	503,7	4,5	0,05	66,1
	30	31,2	401,2	504,8	4,4	0,03	52,0
Comparación D2	5	5,3	35,7	498,1	5,6	2,51	87,3
	10	9,8	98,2	502,2	4,9	0,25	95,7
	20	20,8	181,8	504,5	4,5	0,07	66,9
	30	31,5	218,8	504,5	4,4	0,02	57,8
Comparación E2	5	5,5	66,7	498,6	5,4	0,45	91,6
	10	10,1	139,1	501,2	4,9	0,13	94,1
	20	20,8	264,3	503,8	4,5	0,06	66,6
	30	28,8	304,7	502,5	4,4	0,02	60,0
Comparación F2	5	4,9	26,1	493,6	5,6	7,70	74,5
	10	9,8	70,8	499,7	5,0	0,61	86,4
	20	20,7	149,1	501,5	4,5	0,16	65,5
	30	29,8	176,1	502,5	4,5	0,12	59,5
Comparación G2	5	5,4	18,9	495,4	5,7	100,0	83,0
	10	9,8	45,4	502,2	5,1	1,57	90,8
	20	19,2	104,2	504,1	4,6	0,22	69,1
	30	29,8	126,5	506,1	4,5	0,14	59,0
Parteck® M200		5,2	84,1	497,8	5,1	0,21	155,8
	10	10,7	196,5	500,6	4,6	0,17	306,0
		20,3	340,0	499,4	4,2	0,15	513,6
		30,0	396,7	498,3	4,0	0,16	647,6

En la figura 2 están representados gráficamente los perfiles de fuerza de presión-dureza del comprimido muy diferentes para la mejor ilustración.

3a. Preparación de las mezclas de los vehículos que pueden comprimirse directamente con el PVA molido tipo

26-88

5 Descripción general: PVA molido 26-88 se deposita para la separación de proporciones gruesas y aglomerados eventuales a través de un tamiz manual de 800 µm. 300 g de este producto tamizado se introducen mediante pesada en un recipiente de mezclado Turbula de 2 l, se añaden 300 g de la correspondiente celulosa microcristalina de la tabla 3a y se mezclan durante 5 min. en una mezcladora Turbula T2A.

Tabla 3a: Composición de las co-mezclas de PVA 26-88 molido con celulosas microcristalinas

Composición	50 % en peso de PVA	50 % en peso de MCC
ejemplo A3	PVA 26-88*	Avicel® PH 105
ejemplo B3	PVA 26-88*	Vivapur® 101
ejemplo C3	PVA 26-88*	Avicel® PH 101
comparación D3	PVA 26-88*	Avicel® PH 102
comparación E3	PVA 26-88*	Avicel® PH 102 SCG
comparación F3	PVA 26-88*	Vivapur® 12
comparación G3	PVA 26-88*	Vivapur® 102 Premium
comparación H3	PVA 26-88*	Vivapur® 200
comparación I3	PVA 26-88*	Emcocel® 90M
comparación J3	PVA 26-88*	Emcocel® LP200
comparación K3	PVA 26-88*	Comprecel® M302

*: PVA molido

3b. Compresión de estas mezclas y caracterización de comprimidos

10 Descripción general: por cada 498,75 g de las co-mezclas preparadas anteriormente de los ejemplos A3-C3 o bien las comparaciones D3-K3 se mezclan en un recipiente de mezclado Turbula con 1,25 g de estearato de magnesio, de nuevo se mezclan durante 5 min. en una mezcladora Turbula T2A y se tabletean en una prensa excéntrica Korsch EK 0-DMS.

15 Como comparación sirve Parateck® M200 mezclado con el 1 % de Parateck® LUB MST. Observación: una compresión del Parateck® M200 con poco estearato de magnesio no es posible debido a las fuerzas de expulsión muy altas que resultan por lo demás.

Tabla 3b: Datos de tableteado de las co-mezclas de PVA molido 26-88 con celulosas microcristalinas

Leyenda:

A: fuerza de presión [kN] B: dureza del comprimido tras 1 día [N]

C: masa del comprimido [mg] D: altura del comprimido [mm]

E: abrasión [%] F: fuerza de expulsión (N)

	A		B	C	D	E	F
	teórico	real					
Ejemplo A3	5	5,1	104,9	487,9	5,2	0,08	97,2
	10	9,0	190,6	481,6	4,8	0	102,7
	20	17,3	350,8	476,0	4,3	0	69,7
	30	27,2	469,7	473,4	4,1	0	43,2

ES 2 774 359 T3

Ejemplo B3	5	4,9	93,5	497,9	5,5	0,33	98,1
	10	10,6	221,4	500,0	4,8	0,09	99,3
	20	20,5	408,6	503,0	4,4	0,02	62,8
	30	30,6	492,3	503,4	4,3	0,03	51,7
Ejemplo C3	5	4,7	79,9	496,6	5,5	0,37	93,6
	10	10,5	201,5	500,1	4,8	0,05	93,4
	20	19,6	348,8	503,2	4,5	0	58,5
	30	31,3	424,1	502,9	4,4	0	44,8
Comparación D3	5	4,9	70,2	501,8	5,4	0,49	85,9
	10	9,6	153,1	506,1	4,9	0,16	87,3
	20	18,4	267,3	506,6	4,5	0,07	61,1
	30	28,6	325,1	506,8	4,4	0,04	52,1
Comparación E3	5	5,1	50,4	495,5	5,4	1,18	80,1
	10	9,7	106,3	499,2	4,8	0,38	80,9
	20	18,8	180,1	499,6	4,5	0,21	60,3
	30	30,2	209,6	499,7	4,4	0,16	55,4
Comparación F3	5	4,8	47,6	496,3	5,6	1,52	95,3
	10	10,2	134,0	501,1	4,9	0,16	105,2
	20	20,7	251,4	502,9	4,5	0,06	75,5
	30	31,6	299,4	503,7	4,4	0,03	66,2
Comparación G	5	5,2	70,2	497,8	5,5	0,39	87,9
	10	9,8	146,5	498,1	4,9	0,08	92,4
	20	19,8	273,1	499,8	4,5	0,01	66,2
	30	30,8	331,8	499,9	4,4	0	56,8
Comparación G3	5	5,1	76,8	498,4	5,4	0,26	91,3
	10	10,2	171,4	502,1	4,8	0,05	91,8
	20	19,5	295,7	503,4	4,5	0	66,7
	30	30,0	354,5	502,5	4,4	0	58,6
Comparación H3	5	4,8	41,8	498,4	5,5	1,89	88,5
	10	9,8	113,0	502,7	4,9	0,29	96,4
	20	20,5	213,8	502,1	4,4	0,09	70,0
	30	30,4	244,2	502,6	4,4	0,07	64,2
Comparación I3	5	4,9	71,0	494,2	5,5	0,39	90,9
	10	10,2	159,6	497,0	4,9	0,06	92,3
	20	20,0	273,6	496,8	4,5	0	64,8
	30	30,4	318,0	498,2	4,4	0	57,3

Comparación J3	5	5,1	28,6	494,9	5,5	5,64	93,4
	10	10,0	78,7	499,2	4,9	0,46	97,3
	20	20,3	144,7	501,0	4,5	0,15	70,7
	30	29,6	161,2	501,9	4,4	0,12	63,9
Comparación K3	5	5,1	39,8	497,6	5,5	1,50	90,4
	10	10,2	100,6	499,1	4,9	0,16	93,6
	20	19,0	184,2	500,1	4,5	0,03	71,6
	30	30,7	224,2	500,6	4,4	0,02	62,3
Parteck® M200	5	5,2	84,1	497,8	5,1	0,21	155,8
	10	10,7	196,5	500,6	4,6	0,17	306,0
	20	20,3	340,0	499,4	4,2	0,15	513,6
	30		396,7	498,3	4,0	0,16	647,6

En la figura 3 están representados gráficamente los perfiles de fuerza de presión-dureza del comprimido muy diferentes para la mejor ilustración.

5 **4a. Preparación de las mezclas de los vehículos que pueden comprimirse directamente con el PVA molido tipo 40-88**

Descripción general: PVA 40-88 molido se deposita para la separación de proporciones gruesas y aglomerados eventuales a través de un tamiz manual de 800 µm. 300 g de este producto tamizado se introducen mediante pesada en un recipiente de mezclado Turbula de 2 l, se añaden 300 g de la correspondiente celulosa microcristalina de la tabla 4a y se mezclan durante 5 min. en una mezcladora Turbula T2A.

10 **Tabla 4a: Composición de las co-mezclas de PVA 40-88 molido con celulosas microcristalinas**

Composición	50 % en peso PVA	50 % en peso MCC
ejemplo A4	PVA 40-88*	Avicel® PH 105
ejemplo B4	PVA 40-88*	Vivapur® 101
ejemplo C4	PVA 40-88*	Avicel® PH 101
comparación D4	PVA 40-88*	Vivapur® 12
comparación E4	PVA 40-88*	Vivapur® 102 Premium
comparación F4	PVA 40-88*	Vivapur® 200
comparación G4	PVA 40-88*	Emcocel® LP200

*: PVA molido

4b. Compresión de estas mezclas y caracterización de comprimidos

15 Descripción general: por cada 498,75 g de las co-mezclas preparadas anteriormente de los ejemplos A4-C4 o bien las comparaciones D4-G4 se mezclan en un recipiente de mezclado Turbula con 1,25 g de estearato de magnesio, de nuevo se mezclan durante 5 min. en una mezcladora Turbula T2A y se tabletean en una prensa excéntrica Korsch EK 0-DMS.

20 Como comparación sirve Parteck® M200 mezclado con el 1 % de Parteck® LUB MST. **Observación:** una compresión del Parteck® M200 con poco estearato de magnesio no es posible debido a las fuerzas de expulsión muy altas por lo demás necesarias.

Tabla 4b: Datos de tableteado de las co-mezclas de PVA 40-88 molido con celulosas microcristalinas

Leyenda:

A: fuerza de presión [kN] B: dureza del comprimido tras 1 día [N]

C: masa del comprimido [mg] D: altura del comprimido [mm]

E: abrasión [%] F: fuerza de expulsión (N)

	A		B	C	D	E	F
	teórico	real					
Ejemplo A4	5	5,4	110,8	488,7	5,3	0,11	100,3
	10	10,4	235,6	488,4	4,7	0	97,4
	20	23,1	462,7	481,9	4,3	0	53,0
	30	29,5	546,4	485,6	4,2	0	44,2
Ejemplo B4	5	5,1	88,3	495,9	5,3	0,41	82,9
	10	10,6	203,5	496,2	4,7	0,13	81,8
	20	19,7	352,1	501,1	4,4	0,06	56,7
	30	28,8	414,9	504,0	4,4	0,07	47,5
Ejemplo C4	5	5,1	74,2	499,8	5,5	0,57	85,9
	10	9,6	152,8	501,6	5,0	0,19	87,9
	20	19,4	289,0	503,2	4,5	0,06	58,1
	30	29,7	358,2	503,8	4,4	0,07	47,5
Comparación D4	5	5,0	35,7	497,3	5,5	2,89	81,7
	10	10,0	87,3	502,0	4,9	0,32	91,4
	20	20,7	172,5	502,4	4,5	0,11	67,6
	30	30,3	205,5	504,9	4,4	0,05	59,4
Comparación E4	5	5,0	64,2	500,4	5,4	0,49	86,8
	10	10,3	146,9	505,7	4,9	0,15	87,3
	20	20,1	247,4	506,0	4,5	0,08	62,5
	30	32,0	296,6	506,0	4,5	0,07	55,9
Comparación F4	5	5,2	32,9	497,1	5,5	3,16	72,9
	10	10,4	82,3	500,8	4,8	0,43	79,2
	20	19,6	149,2	501,2	4,4	0,18	60,9
	30	30,9	180,2	502,7	4,4	0,12	54,8
Comparación G4	5	5,2	19,4	491,0	5,5	100,0	75,3
	10	10,0	45,7	498,5	5,0	1,26	80,0
	20	20,2	92,7	500,4	4,6	0,33	59,3
	30	31,0	105,9	501,9	4,5	0,26	52,6

ES 2 774 359 T3

Parteck® M200	5	5,2	84,1	497,8	5,1	0,21	155,8
	10	10,7	196,5	500,6	4,6	0,17	306,0
	20	20,3	340,0	499,4	4,2	0,15	513,6
	30	30,0	396,7	498,3	4,0	0,16	647,6

En la figura 4 están representados gráficamente los perfiles de fuerza de presión-dureza del comprimido muy distintos para la mejor ilustración.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Co-mezclas que pueden comprimirse directamente, que contienen poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino con un tamaño de partícula promedio D_{v50} en el intervalo de 50 a 260 μm y celulosas microcristalinas (MCC) de grano fino con tamaños de grano promedio de $D_{v50} < 70 \mu\text{m}$, de manera especialmente preferente con tamaños de grano promedio en el intervalo de D_{v50} 17 a 67 μm , en particular en el intervalo de D_{v50} 17 μm - 20 μm .
2. Co-mezclas que pueden comprimirse directamente de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen poli(alcoholes vinílicos) de grano fino con respecto a celulosas microcristalinas de grano fino en la relación de 5 : 1 a 1 : 5, preferentemente 2 : 1 a 1 : 2, en particular preferentemente en la relación de 1 : 1 con respecto al peso.
- 10 3. Co-mezclas que pueden comprimirse directamente de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que contienen poli(alcoholes vinílicos) de grano fino, que cumplen los requerimientos de las Farmacopeas (Ph. Eur., USP y JPE) y que son adecuados para la liberación retardada del principio activo.
- 15 4. Co-mezclas que pueden comprimirse directamente de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1, 2 o 3, que contienen poli(alcoholes vinílicos) de grano fino de los tipos 4-88, 18-88, 26-88 y 40-88, que corresponden a los requerimientos de las Farmacopeas Ph. Eur., JPE y USP, así como los tipos 28-99, que corresponden a las Farmacopeas JPE y Ph. Eur..
- 20 5. Co-mezclas que pueden comprimirse directamente de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, que contienen poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino, que corresponde a la Ph. Eur. y que se han obtenido mediante polimerización de acetato de vinilo y mediante hidrólisis parcial o casi completa posterior del poli(acetato de vinilo) y tienen una masa molecular relativa promedio en el intervalo entre 20.000 y 150.000 g/mol y que tienen según la Ph. Eur. una viscosidad en el intervalo de 3 - 70 mPa.s, (medida en una solución al 4 % a 20 °C) y presentan un índice de éster no superior a 280 mg de KOH/g (grado de hidrólisis $> 72,2 \%$ en mol).
- 25 6. Co-mezclas que pueden comprimirse directamente de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, que contienen poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino, que corresponden a la USP y se encuentran como resinas sintéticas, solubles en agua, que están caracterizadas por la fórmula
- $$(C_2H_4O)_n,$$
- en la que
n significa un número entero en el intervalo de 500 a 5.000,
y que se han obtenido mediante hidrólisis al 85 - 89 % del poli(acetato de vinilo).
- 30 7. Comprimidos que contienen principio activo con liberación del principio activo prolongada, que contienen poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino con un tamaño de partícula promedio D_{v50} en el intervalo de 50 a 260 μm y celulosas microcristalinas (MCC) de grano fino con tamaños de grano promedio de $D_{v50} < 70 \mu\text{m}$, de manera especialmente preferente con tamaños de grano promedio en el intervalo de D_{v50} 17 a 67 μm , en particular en el intervalo de D_{v50} 17 μm - 20 μm .
- 35 8. Comprimidos que contienen principio activo con liberación del principio activo prolongada de varias horas, que contienen una co-mezcla de poli(alcoholes vinílicos) (PVA) de grano fino y celulosas microcristalinas (MCC) de grano fino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6.
- 40 9. Comprimidos que contienen principio activo de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, que contienen una co-mezcla que puede comprimirse directamente de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 en una cantidad en el intervalo del 1 - 99 % en peso, preferentemente en una cantidad del 5 - 95 % en peso, de manera muy especialmente preferente en una cantidad del 10 - 90 % en peso con respecto al peso total del comprimido.
- 45 10. Comprimidos que contienen principio activo de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 7 a 9, que con la preparación usando fuerzas de presión bajas proporcionan comprimidos con durezas del comprimido especialmente altas y bajas friabilidades de $\leq 0,2 \%$ en peso, pudiéndose emplear sin embargo sólo bajas fuerzas de expulsión.
11. Comprimidos que contienen principio activo de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 7 a 10 con liberación del principio activo retardada, que contienen principios activos de la clase I de BCS o bien solos o en combinación con otros principios activos.
12. Uso de co-mezclas que pueden comprimirse directamente de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 6 para la preparación de comprimidos, obteniéndose mediante compresión con una fuerza de presión de 10 kN comprimidos con durezas de $\geq 153 \text{ N}$ con una friabilidad de $\leq 0,2 \%$ en peso.
- 50 13. Uso de co-mezclas que pueden comprimirse directamente de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 - 6 para la preparación de comprimidos, obteniéndose mediante compresión con una fuerza de presión de 20 kN comprimidos con durezas de $\geq 289 \text{ N}$ con una friabilidad de $\leq 0,1 \%$ en peso.

Fig. 1

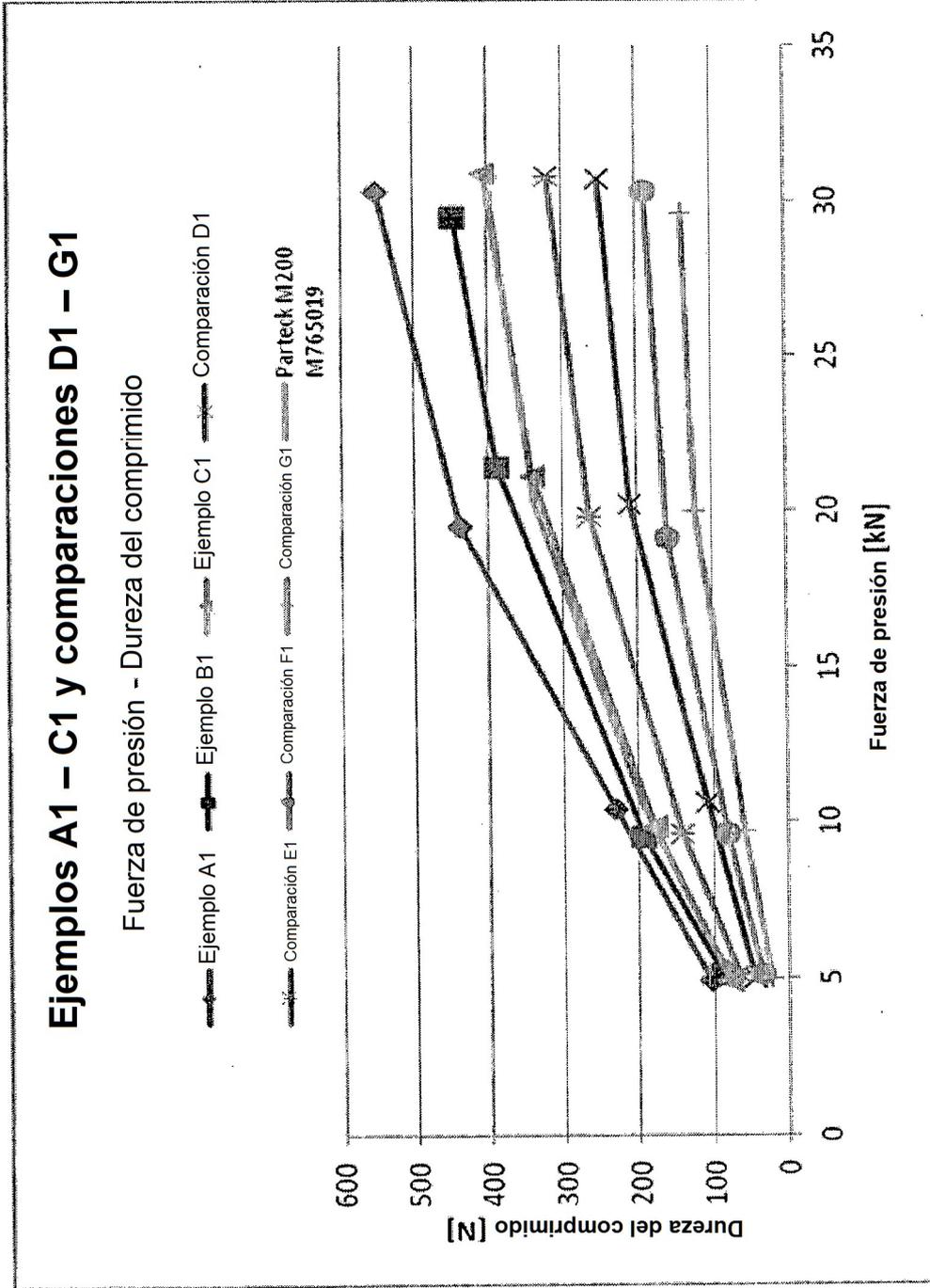


Fig. 2

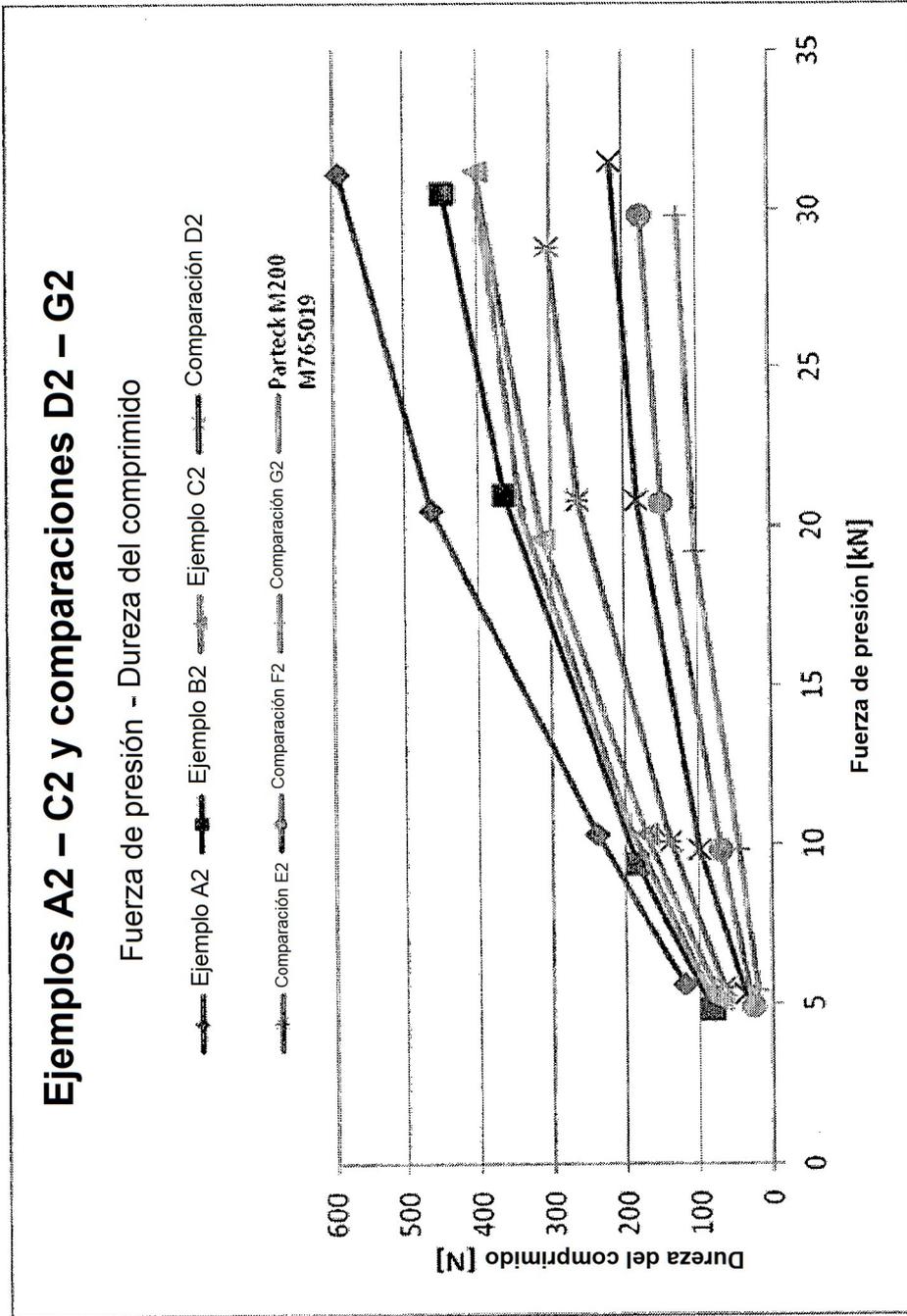


Fig. 3

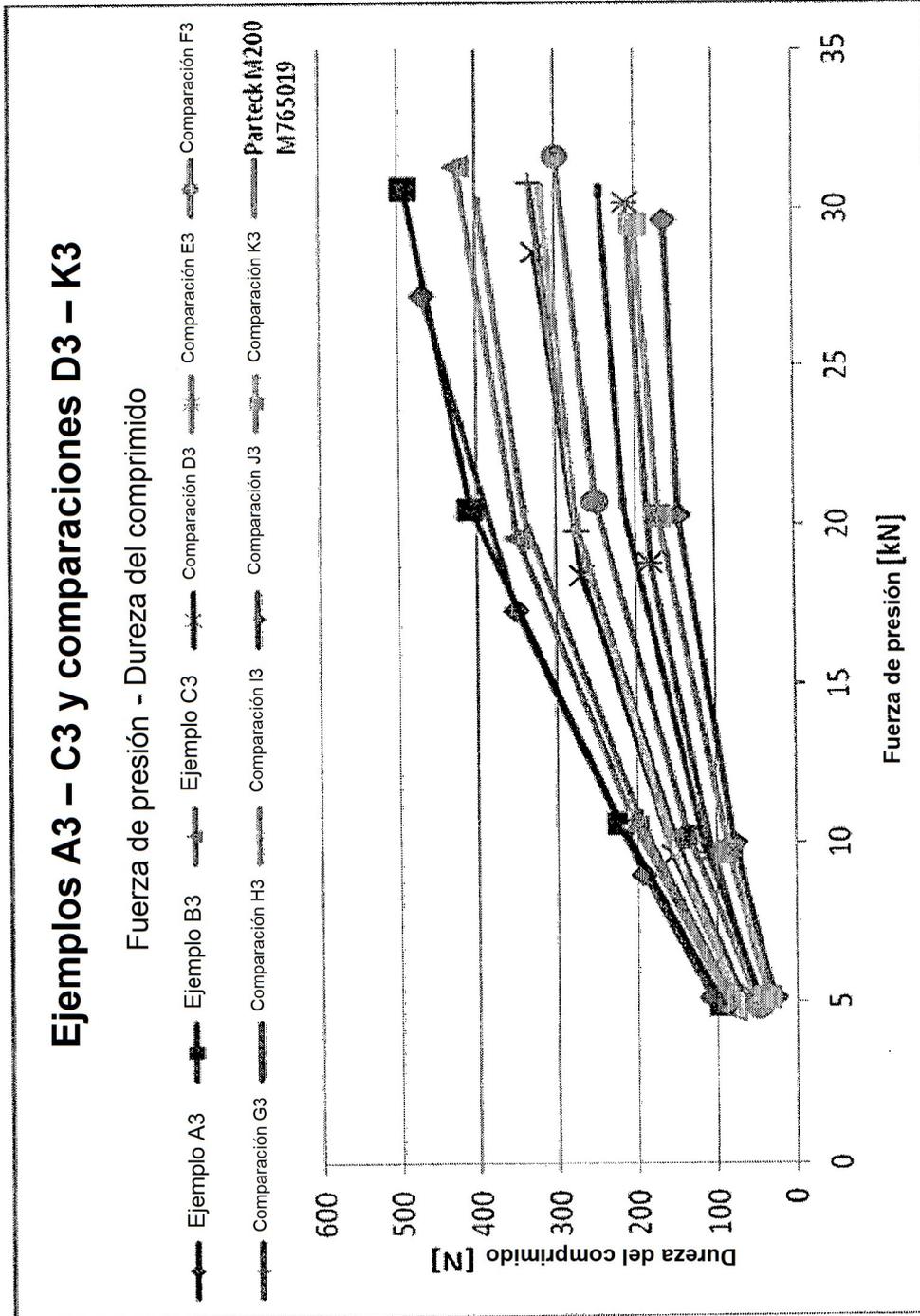


Fig. 4

