



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 286 715**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04810659 .5**

(86) Fecha de presentación : **10.11.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1729735**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de una forma de dosificación comprimida muy adecuado para su utilización con fármacos de baja solubilidad en agua y formas de dosificación sólidas así producidas.**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

(73) Titular/es:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd.
5 Basel Street, P.O. Box 3190
Petah Tiqva 49131, IL

(72) Inventor/es: **Zalit, Ilan;**
Leska, Fanny;
Kadosh, Mali;
Marco, Dorit y
Messer-Triger, Yonit

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Procedimiento para la preparación de una forma de dosificación comprimida muy adecuado para su utilización con fármacos de baja solubilidad en agua y formas de dosificación sólidas así producidas.

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a procedimientos para la preparación de una forma de dosificación sólida comprimida y a formas de dosificación sólidas tales como comprimidos y comprimidos oblongos producidos a partir de éstos. La invención se refiere más particularmente a procedimientos para la preparación de comprimidos y a los comprimidos producidos a partir de éstos para fármacos de baja solubilidad en agua.

Antecedentes de la invención

Cuando las formas de dosificación sólidas se toman por vía oral, en muchos casos, el fármaco debe disolverse en los fluidos gastrointestinales acuosos, p. ej., en el estómago del paciente antes de que el fármaco pueda ejercer un efecto terapéutico. Un problema recurrente con las formas de dosificación orales sólidas comprimidas tales como comprimidos y comprimidos oblongos (es decir, comprimidos en forma de cápsulas) consiste en que la velocidad de disolución de algunos fármacos de la forma de dosificación limita su disponibilidad biológica. Este problema se debe a que muchos fármacos son pequeñas moléculas orgánicas de baja solubilidad en fluidos acuosos. Existen varias maneras de estudiar el problema de solubilidad de los fármacos poco solubles.

Por ejemplo, puede modificarse el propio fármaco. La forma física del fármaco puede manipularse mediante varias técnicas para optimizar la velocidad a la que se disuelve el fármaco. De entre estas técnicas, la más relevante para la presente invención es la reducción del tamaño de partícula. La velocidad de disolución de un sólido puede depender con frecuencia del área superficial que está expuesta al medio de disolución y dado que el área superficial de una masa dada de una sustancia dada generalmente es inversamente proporcional al tamaño de partícula de la sustancia, reducir el tamaño de partícula de una sustancia en polvo o granular puede aumentar su velocidad de disolución.

Cuando es eficaz, la reducción del tamaño de partícula aumenta la velocidad de disolución de un sólido en partículas aumentando la superficie que está expuesta al medio de disolución. Sin embargo, la reducción del tamaño de partícula no siempre es eficaz al aumentar la velocidad de disolución de un fármaco de una forma de dosificación sólida comprimida. Muchos fármacos hidrófobos tienen una fuerte tendencia a aglomerarse durante el proceso de preparación de la forma de dosificación en partículas mayores con una disminución total de superficie eficaz. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.* 656,657 (A. R. Gennaro Ed., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2000), incorporada como referencia a la presente memoria, contiene una exposición más completa del concepto de “superficie eficaz” y del efecto del tamaño de partícula en la disolución. Un fármaco que se ha molido de forma ostensible hasta un tamaño de partícula fino presentará a veces características de disolución de una partícula mayor debido a la aglomeración o a un efecto similar.

Existen tres procedimientos bien conocidos para la preparación de formas de dosificación sólidas comprimidas: el procedimiento de granulación en húmedo, el procedimiento de doble compresión (conocido tal como granulación en seco) y el procedimiento de compresión directa. En cada uno de estos procedimientos, existen etapas de mezclado que pueden favorecer la aglomeración de partículas finas del fármaco en partículas mayores, que se disuelven con menos rapidez.

En el procedimiento de granulación en húmedo, se mezclan el fármaco previamente pesado y uno u otros más ingredientes, como un diluyente. La mezcla se combina a continuación con un líquido tal como agua o etanol que origina que las partículas se aglomeren en una masa húmeda. A veces el líquido contiene un aglutinante. La masa húmeda se tamiza para producir gránulos que se secan a continuación. Los gránulos secos se tamizan para producir gránulos de un tamaño predeterminado. A continuación, los gránulos se mezclan de forma típica con un lubricante sólido y posiblemente otros ingredientes. Por último, los gránulos lubricados y cualquier otro ingrediente extragranular se comprimen en un comprimido, que puede ser recubierto ulteriormente.

El procedimiento de doble compresión o de granulación en seco tiene menos etapas que la granulación en húmedo y no requiere contacto con un líquido o secante, lo que le convierte en muy adecuado para formular fármacos sensibles al agua y sensibles al calor. En el procedimiento de doble compresión, el fármaco y otros ingredientes, tales como un lubricante, se mezclan y a continuación se comprimen en una primera etapa de compresión. Existen dos técnicas de primera compresión convencionales. Una es la compactación con rodillo en la que la mezcla se alimenta entre rodillos que la presan en láminas y la otra consiste en la trituración en la que la mezcla se comprime en trozos, que son formas similares a comprimidos que típicamente son mayores que los comprimidos deseados para consumo humano. Las láminas o trozos resultantes se desmenuzan a continuación en gránulos, se mezclan con un lubricante sólido y se comprimen en una segunda etapa de compresión para producir el comprimido final.

El procedimiento de compresión directa es el más sencillo de los tres procedimientos bien conocidos para la preparación de formas de dosificación sólidas comprimidas. En el procedimiento de compresión directa el fármaco y cualquier otro ingrediente se mezclan y se comprimen directamente en el comprimido final. Los ingredientes del comprimido deben tener buenas propiedades de fluido y cohesión que sean adecuadas para la preparación de comprimidos

por compresión directa. La celulosa microcristalina y la lactosa son dos diluyentes utilizados frecuentemente en la preparación de comprimidos por compresión directa.

La patente US n° 6.458.811, incorporada como referencia a la presente memoria en su totalidad, describe una forma de dosificación farmacéutica que comprenden raloxifeno en forma de partículas, presentando dichas partículas un tamaño medio de partícula comprendido entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 micras, teniendo por lo menos aproximadamente el 90% de dichas partículas un tamaño inferior a aproximadamente 35 micras.

Además de modificar las características físicas del fármaco, la composición de la forma de dosificación puede ajustarse para favorecer la disolución del fármaco. Por ejemplo, la patente US n° 5.972.383, incorporada como referencia a la presente memoria en su totalidad, describe una forma de dosificación farmacéutica administrable por vía oral que comprende raloxifeno y una composición de vehículo hidrófilo. La composición del vehículo hidrófilo contiene un tensioactivo, un diluyente soluble en agua y un aglutinante hidrófilo.

El trabajo experimental de los autores ha sido guiado por una investigación para las formas de modificar la composición y el procedimiento de preparación de formas de dosificación orales que favorezcan la disolución de fármacos poco solubles. El trabajo experimental de los autores está enfocado también a la investigación de nuevos procedimientos de preparación y a las composiciones que les permitan utilizar partículas de fármaco mayores que las recomendadas en la bibliografía, manteniendo a la vez una velocidad de disolución rápida y gran biodisponibilidad simultánea. El fármaco raloxifeno se ha utilizado como modelo en mucha parte de este trabajo. Sin embargo, en su aplicación más general, la invención dada a conocer en la presente memoria no debe considerarse limitada a las formas de dosificación sólidas de raloxifeno.

En un estudio muy conocido publicado en 1963, Levy *et al.* elaboraron un informe sobre el efecto del almidón sobre la velocidad de disolución del ácido salicílico de comprimidos preparados por compresión doble. Levy, G., *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1963, 52, 1047. Se descubrió que aumentando el contenido en almidón del 5 al 20% aumentaba la velocidad de disolución del ácido salicílico al triple. Esta observación se atribuyó a la disgregación más rápida de los comprimidos con un contenido en almidón mayor. En 1967, Finholt *et al.* observaron que las partículas finas de almidón añadidas a comprimidos de fenobarbital aumentaban la velocidad de disolución del fenobarbital en los comprimidos. Al llegarse a una conclusión diferente de Levy *et al.*, se propuso que el almidón operado recubriendo los cristales de fenobarbital y comunicando una propiedad hidrófila a éstos, lo que mejoraba el contacto entre las partículas de fenobarbital y un medio de disolución acuoso. Finholt, P. *Medd. Norsk. Farm. Selsk.* 1966, 28, 238.

El almidón es un ingrediente habitual de los comprimidos, en el que se utiliza con varias finalidades. Se utiliza de forma rutinaria, p. ej., como diluyente, aglutinante, disgregador y fluidificante. Los diluyentes aumentan el volumen de una composición farmacéutica sólida y pueden facilitar una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición al paciente y proporcionar tratamiento médico al manejarlo. Los aglutinantes ayudan a unir el ingrediente activo y otros ingredientes, por ejemplo, durante las etapas de granulación o compresión. Los disgregadores aceleran la descomposición del comprimido en el estómago del paciente, típicamente atrayendo agua dentro del comprimido y dando lugar a que se hinche, descomponiendo de este modo el comprimido en piezas más pequeñas (dando como resultado una superficie mayor). Los fluidificantes mejoran la fluidez de las composiciones en polvo al recubrir las superficies de las partículas. Según el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 4ª ed. 603-604. (Pharmaceutical Press: Londres 2003), incorporada como referencia a la presente memoria en su totalidad, el almidón se utiliza habitualmente en una cantidad comprendida entre 5 y el 15% cuando funciona como aglutinante. (Todos los porcentajes, a menos que se especifique de otro modo, están expresados como porcentajes en peso referidos al peso total de la forma de dosificación sólida comprimida). Cuando funciona como disgregador, se añade normalmente en una cantidad comprendida entre el 3 y el 15%. *Id.* La cantidad de diluyente que se requiere para una aplicación específica depende de muchos parámetros y es muy variable. Sin embargo, como indica el Manual (Handbook), el almidón no se comprime bien y tiende a aumentar la friabilidad del comprimido y a recubrirlo si se utiliza en grandes concentraciones. *Id.* Por lo tanto, la utilización de grandes concentraciones de almidón como diluyente está limitada por el deterioro de la dureza y friabilidad (resistencia a la fragmentación) que se produce a medida que aumenta la proporción de almidón en la forma de dosificación.

Resultaría muy deseable, por lo tanto, producir una forma de dosificación sólida comprimida para administración oral que tenga una gran velocidad de disolución de un fármaco poco soluble sin tener que reducir el tamaño de partícula del fármaco más allá del tamaño que se prevé por cálculo de la superficie debido a los efectos de aglomeración.

Sumario de la invención

En una forma de realización, la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica sólida comprimida que comprende (a) un compuesto farmacológicamente activo que tiene poca solubilidad en agua (p. ej., raloxifeno) con una distribución del tamaño de partícula tal que $d_{(0,05)}$ superior a aproximadamente 35 μm y $d_{(0,9)}$ inferior a aproximadamente 100 μm ; y (b) almidón en una cantidad comprendida entre aproximadamente 25 y aproximadamente 90 por ciento en peso, preferentemente, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 80 por ciento en peso y, todavía más preferentemente, entre aproximadamente 45 y aproximadamente 75 por ciento en peso. El almidón puede aumentar la superficie eficaz de la forma de dosificación y, por consiguiente, su velocidad de disolución y biodisponibilidad.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida para un fármaco que tiene poca solubilidad en agua que presenta una velocidad de disolución aceptable y más preferentemente presenta una velocidad de disolución elevada. Se entiende que para los comprimidos de raloxifeno, una “velocidad de disolución aceptable” está ejemplificada por la liberación de por lo menos aproximadamente el 60 por ciento de la dosis marcada en aproximadamente 45 minutos cuando se ensaya en 900 ml de una solución en agua al 0,1% de polisorbato 80, utilizando un aparato de paletas (USP, aparato II) a 50 rpm, 37°C. Cuando se analiza en 2 l de solución, la liberación de por lo menos aproximadamente el 60% de la dosis marcada se realiza en aproximadamente 40 minutos. Se entiende asimismo que para los comprimidos de raloxifeno, una “velocidad de disolución elevada” está ejemplificada por la liberación de por lo menos aproximadamente el 50 por ciento de la dosis marcada en aproximadamente 20 minutos cuando se ensaya en 900 ml de una solución en agua al 0,1% de polisorbato 80, utilizando un aparato de paletas (USP, aparato II) a 50 rpm, 37°C. Cuando se analiza en 2 l de solución, la liberación de por lo menos aproximadamente el 70% de la dosis marcada se realiza en aproximadamente 50 minutos. El procedimiento comprende (a) mezclar un compuesto farmacológicamente activo en partículas y almidón; (b) comprimir la mezcla en un sólido consistente; (c) desmenuzar el sólido consistente en gránulos; (d) humedecer los gránulos con un líquido; (e) secar los gránulos humedecidos para formar gránulos secos; y (f) comprimir los gránulos secos.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición y a los procedimientos para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica sólida de raloxifeno que presenta una velocidad de disolución mejorada y que tiene una distribución del tamaño de partículas significativamente mayor que la dada a conocer en la técnica anterior.

Todavía en otra forma de realización de la invención se refiere a los procedimientos de tratamiento de enfermedades, p. ej., osteoporosis, que comprende administrar por vía oral a un paciente una forma de dosificación farmacéutica comprimida de la presente invención.

Éstas y otras formas de realización de la presente invención se describen a continuación con mayor detalle.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama que compara el porcentaje de disolución de raloxifeno a lo largo del tiempo para:

- (1) un comprimido de raloxifeno que contiene cargas convencionales y sin almidón, preparado por granulación en húmedo;
- (2) un comprimido de raloxifeno con un contenido relativamente bajo (24%) en almidón, preparado por el procedimiento de compresión doble en húmedo;
- (3) un comprimido de raloxifeno con un contenido alto (64,4%) en almidón, preparado por granulación en seco; y
- (4) un comprimido de raloxifeno con un contenido alto (60,8%) de almidón, preparado por el procedimiento de compresión doble en húmedo.

El perfil de disolución se generó ensayando en 900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, utilizando un aparato de paletas (USP, aparato II), 50 rpm, 37°C a 10, 20, 30 y 45 min. de los puntos de tiempo.

La Fig. 2 es un diagrama que compara el porcentaje de disolución de raloxifeno a lo largo del tiempo para:

- (1) un comprimido de raloxifeno que contiene cargas convencionales y sin almidón, preparado por granulación en húmedo;
- (2) un comprimido de raloxifeno con un contenido relativamente bajo (24%) en almidón, preparado por el procedimiento de compresión doble en húmedo;
- (3) un comprimido de raloxifeno con un contenido alto (64,4%) en almidón, preparado por granulación en seco; y
- (4) un comprimido de raloxifeno con un contenido alto (60,8%) de almidón, preparado por el procedimiento de compresión doble en húmedo.

El perfil de disolución se generó ensayando en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, utilizando un aparato de paletas (USP, aparato II), 50 rpm, 37°C a, 20, 30, 40, 50 y 60 min. de los puntos de tiempo.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

En un aspecto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar una forma de dosificación sólida comprimida, tal como un comprimido. En adelante, el procedimiento de preparación se denomina “procedimiento de doble compresión en húmedo”. El procedimiento de doble compresión en húmedo se utiliza ventajosamente para

ES 2 286 715 T3

preparar formas de dosificación sólidas comprimidas con un alto contenido en material hidrófilo finamente dividido, preferentemente almidón, para administrar un fármaco que presenta baja solubilidad en agua.

Un fármaco presenta “baja solubilidad en agua” o es “poco soluble” (utilizado indistintamente) si su solubilidad intrínseca en agua (es decir, la solubilidad en agua de una forma no ionizada) es inferior a aproximadamente el 1% en peso, y típicamente inferior a aproximadamente el 0,1% o 0,01% en peso. Dichos fármacos incluyen, pero no se limitan a, raloxifeno, oxcarbazepina y atorvastatina, a las sales, isómeros y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables, y a las mezclas de los mismos.

La expresión “fluido gástrico” significa el medio fluido endógeno del estómago, incluyendo el agua y las secreciones. “Fluido gástrico simulado” significa cualquier fluido que se reconoce generalmente que proporciona un sustituto útil del fluido gástrico auténtico en los experimentos diseñados para evaluar la velocidad de disolución de las sustancias en el estómago. Dicho fluido gástrico simulado es USP Gastric Fluid TS, sin enzimas. *United States Pharmacopeia and National Formulary* 24/19 pág. 2235 (1999).

Pueden utilizarse varios materiales hidrófilos en el procedimiento de fabricación. Los autores han descubierto que una concentración relativamente alta de almidón en la composición tiene un efecto marcado para mejorar la velocidad de disolución de la forma de dosificación final. De este modo, el excipiente hidrófilo preferido es el almidón. El almidón es un polisacárido natural que procede de varias fuentes vegetales diferentes, incluyendo el maíz, las patatas, la tapioca, el arroz y el trigo. Está compuesto de unidades de amilasa y amilopectina. El almidón está comercialmente disponible en numerosos proveedores tales como Anheuser Busch, Starchem, AE Staley Mfg. Co., Matheson, Coleman & Bell y Henkel Corp. Un almidón preferido para su utilización en la presente invención es el almidón pregelatinizado que cumple los requisitos del Oficial Monograph of the National Formulary. *United States Pharmacopeia & National Formulary* 26/21 2843 (U.S. Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD 2003).

La mejora conseguida en la velocidad de disolución puede producirse por varios mecanismos. Aunque no se pretenda resultar limitado por ninguna teoría específica en cuanto a cómo las concentraciones relativamente altas de excipientes, ejemplificados por el almidón, aumentan la velocidad de disolución de un fármaco poco soluble, no se cree que el tamaño de partícula del almidón sea crítico.

El procedimiento de compresión doble en húmedo preferido comprende seis etapas. En la primera etapa, un compuesto farmacológicamente activo en forma de partículas se mezcla con material hidrófilo en polvo, preferentemente almidón, para producir una mezcla homogénea. La cantidad de compuesto farmacológicamente activo y material hidrófilo que debe mezclarse se determinará teniendo en cuenta la proporción de ingredientes, la potencia y el tamaño de la forma de dosificación comprimida final. Sin embargo, cuando el ingrediente farmacéutico activo es poco soluble tanto en el fluido natural y en el gástrico simulado como en el intestinal, la cantidad de material hidrófilo se proporciona preferentemente en una cantidad que produzca el material hidrófilo que comprende entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 90 por ciento en peso (% en peso), preferentemente, entre aproximadamente el 35 y aproximadamente el 80% en peso, y más preferentemente, entre aproximadamente el 45 y aproximadamente el 75% en peso de la forma de dosificación final.

Además del compuesto activo y del material hidrófilo, pueden mezclarse también otros ingredientes en esta etapa. La mezcla puede realizarse por cualquier procedimiento conocido y utilizando cualquier equipo capaz de producir una mezcla en polvo homogénea, tal como un mezclador cónico en V, un mezclador de polvos, un mezclador de gran cizallamiento o un granulador en lecho fluidizado.

En la segunda etapa, la mezcla se comprime en un sólido consistente. Esto puede realizarse utilizando técnicas convencionales de granulación en seco como la trituración y compactación con rodillos, que produce trozos, tiras o láminas.

En la tercera etapa, el sólido consistente se desmenuza en gránulos. El desmenuzamiento puede realizarse con un molino tal como el molino Fitzpatrick o mediante tamizado.

En la cuarta etapa, los gránulos se humedecen con un líquido. Los líquidos preferidos son el agua y los alcoholes C₁-C₄, siendo el etanol específicamente preferido. Todavía más preferentemente, el líquido es una solución de un aglutinante en agua o de un alcohol C₁-C₄. Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona (povidona), polietilenglicol, azúcares, azúcares invertidos, poloxámeros (PLURONIC® F68, PLURONIC® F127), colágeno, albúmina, celulosas en disolventes no acuosos, poli(propilenglicol), copolímero de polioxitileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietileno-sorbitán, poli(óxido de etileno), celulosa microcristalina. Un aglutinante particularmente preferido es el PVP K-30. Pueden obtenerse orientaciones en cuanto a la cantidad de líquido que se debe utilizar y el tipo de cantidad de ingredientes adicionales que pueden añadirse durante esta etapa de humectación con respecto a las condiciones conocidas utilizadas en los procedimientos convencionales de granulación en húmedo. Por lo tanto, se utiliza suficiente líquido de modo que los gránulos y cualquier otro ingrediente sólido incluido en esta etapa se humedezcan completamente, aunque no tanto que exista una cantidad significativa de líquido suelto restante una vez que se han añadido todos los ingredientes insolubles. Las cargas adecuadas que pueden añadirse incluyen, p. ej., fosfato cálcico dibásico, caolín, sacarosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, sorbitol, almidón, lactosa y las combinaciones de los mismos. Además, los ingredientes sólidos que pueden añadirse incluyen un agente acidulante, un agente alcalinizante, adsorbente, antioxidante,

ES 2 286 715 T3

agente tamponante, colorante, electrolito, agente emulsionante (de suspensión), saborizante, esencia, agente edulcorante, antiadherente, aglutinante, diluyente, excipiente, disgregador, fluidificante, lubricante, opacificante y/o agente abrillantador.

5 En la quinta etapa del proceso de preparación, se secan los gránulos humedecidos. El secado puede realizarse utilizando cualquier equipo de secado convencional tal como un secador de platos o un secador en lecho fluido. La temperatura de secado dependerá en parte de la inestabilidad térmica del ingrediente activo.

10 Opcionalmente, pueden mezclarse excipientes adicionales con los gránulos secados. Por ejemplo, puede ser necesario o deseable añadir un fluidificante y/o un lubricante antes de cargar los gránulos en la tolva de alimentación de una máquina de preparación de comprimidos.

15 En la sexta etapa del procedimiento, los gránulos secos opcionalmente lubricados y cualquier otro ingrediente extragranular opcional se comprimen en una forma de dosificación sólida. Puede utilizarse cualquier maquinaria de preparación de comprimidos convencional, tal como una prensa de funcionamiento manual, una prensa de preparación de comprimidos de una sola estación o una prensa de preparación de comprimidos rotativa. La operación de dicha maquinaria está comprendida dentro de la experiencia ordinaria en la materia.

20 Después de la compresión, los comprimidos pueden recubrirse opcionalmente. Los comprimidos recubiertos o sin recubrir se envasan de manera convencional con etiquetado apropiado que instruyen a los doctores y pacientes acerca de la utilización apropiada de los comprimidos.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona formas de dosificación sólidas comprimidas que contienen un compuesto farmacológicamente activo que tiene baja solubilidad en agua y desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 80% en peso de almidón. Las formas de dosificación sólidas comprimidas de esta invención son elásticas al impacto.

30 La elasticidad de los comprimidos al impacto se cuantifica en la industria farmacéutica mediante la dureza y friabilidad del comprimido. La dureza del comprimido es una medida de la propensión del comprimido a fracturarse bajo la presión aplicada. Los dispositivos para medir la dureza están disponibles en el mercado en varios proveedores tales como KRAEMER (UTS) Ltd. Las formas de dosificación sólidas comprimidas de la presente invención tienen una dureza de por lo menos aproximadamente 5 unidades Strong-Cobb cuando se miden utilizando KRAEMER (UTS). La friabilidad se mide utilizando el método de ensayo USP. Las formas de dosificación sólidas comprimidas de la presente invención tienen una friabilidad inferior a aproximadamente el 1%, preferentemente inferior a aproximadamente el 1%.

40 Según la presente invención, los fármacos con baja solubilidad en agua pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades administrando por vía oral dichos fármacos en las formas de dosificación de la invención. Por ejemplo, pueden utilizarse formas de dosificación en un procedimiento de tratamiento de la osteoporosis, en particular. Los ejemplos de forma de dosificación siguientes se proporcionan únicamente a título ilustrativo y no limitativo del alcance de la invención en modo alguno.

Ejemplos

45 Generalidades

50 El almidón utilizado en estos ejemplos era almidón pregelatinizado, disponible en Colorcon. La celulosa microcristalina utilizada era Avicel® PH 102, disponible en FMC Biopolymer. La lactosa monohidratada utilizada está disponible en DMV. El estearato de magnesio utilizado está disponible en Peter Greven. La crospovidona utilizada está disponible en ISP Technologies Inc. El dióxido de silicio coloidal utilizado era Aerosil® 200, disponible en Degussa.

55 El análisis del hidrocloreto de raloxifeno utilizado demostró que la distribución del tamaño de partícula cumplía las siguientes especificaciones: $d_{(0,5)}$ superior a aproximadamente $35\text{ }\mu\text{m}$, $d_{(0,9)}$ inferior a aproximadamente $100\text{ }\mu\text{m}$. Por ejemplo, en las Formas de dosificación 1 a 4 a continuación, $d_{(0,5)} = 38,8\text{ }\mu\text{m}$ y $d_{(0,9)} = 90,4\text{ }\mu\text{m}$. Todos los tamaños de partícula en la presente memoria se refieren al diámetro esférico equivalente medio medido mediante técnicas de dispersión de luz láser. Por lo tanto, la notación " $d_{(0,5)}$ superior a aproximadamente $35\text{ }\mu\text{m}$ " significa que el 50% de las partículas en volumen presentan un diámetro esférico equivalente medio superior a aproximadamente $35\text{ }\mu\text{m}$, medido mediante dispersión de luz láser. El instrumento para la medición por dispersión de luz láser utilizado para medir las distribuciones del tamaño de partícula en los Ejemplos fue un Malvern Mastersizer® S. El perfil de disolución se generó mediante ensayo en 900 ml o 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, utilizando un aparato de paletas (USP aparato II) a 50 rpm a 37°C.

65

Ejemplo 1

Forma de dosificación 1 (Comparativa)

- 5 Se preparó por granulación en húmedo un comprimido de hidrocloreto de raloxifeno con cargas convencionales. Los ingredientes de la Tabla 1 se granularon en húmedo y a continuación se comprimieron en comprimidos de 250 mg de peso. No se utilizó almidón en la Forma de dosificación 1. Se utilizaron celulosa microcristalina y lactosa, dos cargas utilizadas habitualmente, en lugar de almidón. El perfil de disolución de la Forma de dosificación 1 en 900 ml y 2 l de solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas (aparato II) a 50 rpm se ensayó (véase el estudio de velocidad de disolución, a continuación).

TABLA 1

Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	Por ciento en peso
Parte I		
Hidrocloreto de raloxifeno	60	24%
Crospovidona	10	4%
Celulosa microcristalina	76,5	30,6%
Parte II		
Lactosa monohidratada	100	40%
Parte III		
Dióxido de silicio coloidal	1	0,4%
Parte IV		
Estearato de magnesio	2,5	1%

1. Los ingredientes de la parte I se mezclaron intensamente.
2. La mezcla de la parte I se granuló añadiendo solución de granulación (lactosa de la parte II disuelta en agua), se secaron los gránulos y se molieron (tamiz de 0,6 mm).
3. El ingrediente de la parte III se mezcló a continuación con los gránulos durante aproximadamente 15 minutos.
4. El ingrediente de la parte IV se mezcló a continuación con los gránulos durante aproximadamente 5 minutos.
5. Los gránulos lubricados se comprimieron en comprimidos de 12,0 × 5,5 mm.

La dureza del comprimido se observó que era de 9 unidades Strong-Cobb.

ES 2 286 715 T3

Ejemplo 2

Forma de dosificación 1 (Comparativa)

Se prepararon los comprimidos de raloxifeno que pesaban 250 mg de peso a partir de los ingredientes representados en la Tabla 2 por el procedimiento de granulación doble en húmedo. La Forma de dosificación 2 es un ejemplo de utilización de un contenido en almidón relativamente bajo desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 24% en peso. El perfil de disolución de la Forma de dosificación 2 en 900 ml y 2 l de solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas (aparato II) a 50 rpm se ensayó (véase el estudio de velocidad de disolución, a continuación).

TABLA 2

Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	Por ciento en peso
Parte I		
Hidroclicloruro de raloxifeno	60	24%
Almidón	60	24%
Parte II		
Estearato de magnesio	2	0,8%
Parte III		
Microcelulosa cristalina	85	34%
Polivinilpirrolidona	9	3,6%
Parte IV		
Microcelulosa cristalina	30,75	12,3%
Dióxido de silicio coloidal	1,25	0,5%
Parte V		
Estearato de magnesio	2	0,8%

- Los ingredientes de la parte I se mezclaron intensamente.
- El ingrediente de la parte II se añadió a la parte I y se mezcló y se comprimió en trozos.
- Los trozos se molieron a continuación en gránulos.
- Los gránulos obtenidos después de la etapa 3 con adición de celulosa microcristalina (parte III) se granularon en una solución de granulación (PVP disuelta en EtOH al 95%). Los gránulos se secaron y se molieron (tamiz de 0,6 mm).
- Los ingredientes de la parte IV se mezclaron a continuación con los gránulos durante aproximadamente 15 minutos.
- El ingrediente de la parte V se mezcló a continuación con los gránulos durante aproximadamente 5 minutos.
- La mezcla resultante se comprimió en comprimidos de 12,0 × 5,5 mm.

La dureza del comprimido se observó que era de 9 a 10 unidades Strong-Cobb.

ES 2 286 715 T3

Ejemplo 3

De preparación

5 Forma de dosificación 3

Se prepararon comprimidos de raloxifeno que pesaban 250 mg de peso a partir de los ingredientes representados en la Tabla 3 por el procedimiento de granulación doble en seco. La Forma de dosificación 2 es un ejemplo de utilización de un contenido en almidón alto desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 75% en peso. Se determinó el perfil de disolución de la Forma de dosificación 3 en 900 ml y 2 l de solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas (aparato II) a 50 rpm (véase el estudio de velocidad de disolución, a continuación).

15 TABLA 3

	Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	Por ciento en peso
20	Parte I		
	Hidrocloruro de raloxifeno	60	24%
	Almidón	161	64,4%
	Parte II		
25	Estearato de magnesio	0,75	0,3%
	Parte III		
	Microcelulosa cristalina	25,25	10,1%
	Dióxido de silicio coloidal	1,25	0,5%
30	Parte IV		
	Estearato de magnesio	1,75	0,7%

1. Los ingredientes de la parte I se mezclaron intensamente.
2. El ingrediente de la parte II se añadió a la parte I y se mezcló y se comprimió en trozos.
3. Los trozos se molieron a continuación en gránulos.
4. Los ingredientes de la parte IV se mezclaron a continuación con los gránulos durante aproximadamente 15 minutos.
5. Los ingredientes de la parte IV se mezclaron a continuación con los gránulos durante aproximadamente 5 minutos.
6. La mezcla resultante se comprimió en comprimidos de 12,0 × 5,5 mm.

La dureza del comprimido se observó que era de 11 unidades Strong-Cobb.

ES 2 286 715 T3

Forma de dosificación 4

Se prepararon comprimidos de raloxifeno que pesaban 250 mg de peso a partir de los ingredientes listados en la Tabla 4 por el procedimiento de compresión doble en húmedo. Se determinó el perfil de disolución de la Forma de dosificación 4 en 900 ml y 2 l de solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas (aparato II) a 50 rpm (véase el estudio de velocidad de disolución, a continuación).

TABLA 4

Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	Por ciento en peso
Parte I		
Hidrocloruro de raloxifeno	60	24%
Almidón	152	60,8%
Parte II		
Estearato de magnesio	0,75	0,3%
Parte III		
Polivinilpirrolidona	9	3,6%
Parte IV		
Microcelulosa cristalina	25,25	10,1%
Dióxido de silicio coloidal	1,25	0,5%
Parte V		
Estearato de magnesio	1,75	0,7%

- Los ingredientes de la parte I se mezclaron intensamente.
 - El ingrediente de la parte II se añadió a la parte I y se mezcló y se comprimió en trozos.
 - Los trozos se molieron a continuación en gránulos.
 - Los gránulos obtenidos después de la etapa 3 se granularon más en una disolución de granulación (PVP disuelta en 95% de EtOH). Los gránulos se secaron y se molieron (tamiz de 0,6 mm).
 - Los ingredientes de la parte IV se mezclaron a continuación con los gránulos durante aproximadamente 15 minutos.
 - Los ingredientes de la parte V se mezclaron a continuación con los gránulos durante aproximadamente 5 minutos.
 - La mezcla resultante se comprimió en comprimidos de 12,0 × 5,5 mm.
- La dureza del comprimido se observó que era de 7 unidades Strong-Cobb.

ES 2 286 715 T3

Forma de dosificación 5

Se preparan comprimidos de raloxifeno que pesan 350 mg de peso a partir de los ingredientes listados en la Tabla 5 por el procedimiento de compresión doble en húmedo. La Forma de dosificación 5 es un ejemplo de utilización de un contenido en almidón muy alto superior a aproximadamente 75% en peso.

TABLA 5

Ingrediente	Peso (mg/comprimido)	Por ciento en peso
Parte I		
Hidrocloruro de raloxifeno	60	24%
Almidón	262,5	75 %
Parte II		
Estearato de magnesio	1	0,28 %
Parte III		
Polivinilpirrolidona	9	2,57 %
Parte IV		
Microcelulosa cristalina	14,5	4,14%
Dióxido de silicio coloidal	1,0	0,28 %
Parte V		
Estearato de magnesio	2	0,56 %

- Los ingredientes de la parte I se mezclaron intensamente.
- El ingrediente de la parte II se añadió a la parte I y se mezcló y se comprimió en trozos.
- Los trozos se molieron a continuación en gránulos.
- Los gránulos obtenidos después de la etapa 3 se granularon en una disolución de granulación (PVP disuelta en 95% de EtOH). Los gránulos se secaron y se molieron (tamiz de 0,6 mm).
- Los ingredientes de la parte IV se mezclaron a continuación con los gránulos durante aproximadamente 15 minutos.
- Los ingredientes de la parte V se mezclaron a continuación con los gránulos durante aproximadamente 5 minutos.
- La mezcla resultante se comprimió en comprimidos de 12,0 × 5,5 mm.

La dureza del comprimido se prevé que sea superior a 5 unidades Strong-Cobb.

Estudio de velocidad de disolución

Las velocidades de disolución de las formas de dosificación 1 a 4 se determinaron en 900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas (USP aparato II, 50 rpm, 37°C) a intervalos de 10, 20, 30 y 45 minutos. En la Tabla 6 se presentan los datos de la disolución y en la Fig. 1 se presenta el perfil de la disolución. Las velocidades de disolución de las formas de dosificación 1 a 4 se determinaron en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas (USP aparato II, 50 rpm, 37°C) a intervalos de 20, 30 y 40, 50 y 60 min. En la Tabla 7 se presentan los datos de la disolución y en la Fig. 2 se presenta el perfil de la disolución.

ES 2 286 715 T3

Resultados

TABLA 6

(900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80)

	sin almidón	24% de almidón (doble compresión en húmedo)	64% de almidón (doble compresión)	60,8% de almidón (doble compresión en húmedo)
tiempo min.	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3	Forma de dosificación 4
0	0	0	0	0
10	28	16	47	21
20	40	30	70	54
30	48	41	77	61
45	53	50	81	64

TABLA 7

(2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80)

	sin almidón	24% de almidón (doble compresión en húmedo)	64% de almidón (doble compresión)	60,8% de almidón (doble compresión en húmedo)
tiempo min.	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3	Forma de dosificación 4
0	0	0	0	0
20	20,1	23,7	39,3	31,4
30	31,3	32,3	65,2	72,3
40	26,8	45,2	75,0	86,0
50	31,2	56,0	83,2	92,6
60	37,6	61,2	85,9	93,6

Como puede apreciarse en la Fig. 1 y en la Fig. 2, la utilización de grandes concentraciones de almidón como carga en las Formas de dosificación 3 y 4 aumenta en gran medida la velocidad de disolución del raloxifeno en comparación con la Forma de dosificación 1, que utilizó cargas convencionales de compresión directa, y en comparación con la Forma de dosificación 2, que utilizó una concentración relativamente baja de almidón.

Aunque en la presente memoria se han descrito determinadas formas de realización preferidas actualmente de la invención, resultará evidente para los expertos en la materia, que las variaciones y modificaciones de las formas de realización descritas pueden realizarse sin apartarse del espíritu ni del alcance de la invención. Por lo tanto, se pretende que la invención se limite únicamente en la medida requerida a las reivindicaciones adjuntas y a las normativas legales aplicables.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica comprimida que comprende:

(a) hidrocloreuro de raloxifeno, y

(b) almidón en una cantidad superior a aproximadamente 25 por ciento en peso,

en la que el hidrocloreuro de raloxifeno presenta una distribución del tamaño de partícula de manera que $d_{(50)}$ es superior o igual a aproximadamente 35 μm medida por dispersión de luz láser.

2. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, en la que el almidón está presente en una cantidad desde aproximadamente el 35 a aproximadamente el 80 por ciento en peso.

3. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, que presenta una dureza de por lo menos aproximadamente 5 unidades Strong-Cobb.

4. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, en la que la cantidad de almidón es de aproximadamente el 45 por ciento en peso a aproximadamente el 75 por ciento en peso.

5. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, en la que más de aproximadamente el 60% del hidrocloreuro de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 45 minutos en 900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

6. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, en la que más de aproximadamente el 60% del hidrocloreuro de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 40 minutos en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

7. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, en la que más de aproximadamente el 50% del hidrocloreuro de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 20 minutos en 900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

8. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, en la que más de aproximadamente el 50% del hidrocloreuro de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 30 minutos en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

9. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, en la que más de aproximadamente el 50% del hidrocloreuro de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 20 minutos en 900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

10. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, en la que más de aproximadamente el 70% del hidrocloreuro de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 50 minutos en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

11. Forma de dosificación farmacéutica comprimida que comprende hidrocloreuro de raloxifeno en la que el hidrocloreuro de raloxifeno presenta una distribución del tamaño de partícula de manera que $d_{(50)}$ es superior o igual a aproximadamente 35 μm medida por dispersión de luz láser.

12. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 11, en la que más de aproximadamente el 60% del hidrocloreuro de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 45 minutos en 900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

13. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 11, en la que más de aproximadamente el 60% del hidrocloreuro de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 40 minutos en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

14. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 11, en la que más de aproximadamente el 50% del hidrocloreuro de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 20 minutos en 900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

15. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 11, en la que más de aproximadamente el 50% del hidrocloreuro de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 30 minutos en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

16. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, en la que más de aproximadamente el 50% del compuesto activo se disuelve en aproximadamente 20 minutos en 900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

ES 2 286 715 T3

17. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 11, en la que más de aproximadamente el 70% del hidrocloreto de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 50 minutos en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

5 18. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 11, en la que el hidrocloreto de raloxifeno presenta una distribución del tamaño de partícula de manera que $d_{(90)}$ es inferior o igual a aproximadamente 100 μm medida por dispersión de luz láser.

10 19. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 18, en la que más de aproximadamente el 60% del hidrocloreto de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 45 minutos en 900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

15 20. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 19, en la que más de aproximadamente el 60% del hidrocloreto de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 40 minutos en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

20 21. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 18, en la que más de aproximadamente el 50% del hidrocloreto de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 20 minutos en 900 ml de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

22. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 18, en la que más de aproximadamente el 50% del hidrocloreto de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 30 minutos en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

25 23. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 18, en la que más de aproximadamente el 70% del hidrocloreto de raloxifeno en la forma de dosificación se disuelve en aproximadamente 50 minutos en 2 l de una solución acuosa al 0,1% de polisorbato 80, aparato de paletas USP a 50 rpm, 37°C.

30 24. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 1, en la que el hidrocloreto de raloxifeno presenta una distribución del tamaño de partícula de manera que $d_{(50)}$ es superior o igual a aproximadamente 35 μm y $d_{(90)}$ es inferior o igual a aproximadamente 100 μm medida por dispersión de luz láser.

35 25. Utilización de raloxifeno en la preparación de una forma de dosificación comprimida tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis.

26. Forma de dosificación farmacéutica comprimida que comprende:

(a) hidrocloreto de raloxifeno en una cantidad de aproximadamente 25 por ciento en peso, y

40 (b) almidón en una cantidad desde aproximadamente 25 a aproximadamente 90 por ciento en peso.

27. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 26, en la que la cantidad de almidón es desde aproximadamente 70 a aproximadamente el 80 por ciento en peso.

45 28. Forma de dosificación farmacéutica comprimida según la reivindicación 26, en la que el hidrocloreto de raloxifeno presenta una distribución del tamaño de partícula de manera que aproximadamente el 50% de las partículas se retiene en un tamiz con aberturas de aproximadamente 35 μ y aproximadamente el 90% de las partículas atraviesan el tamiz con aberturas de aproximadamente 100 μ .

50

55

60

65

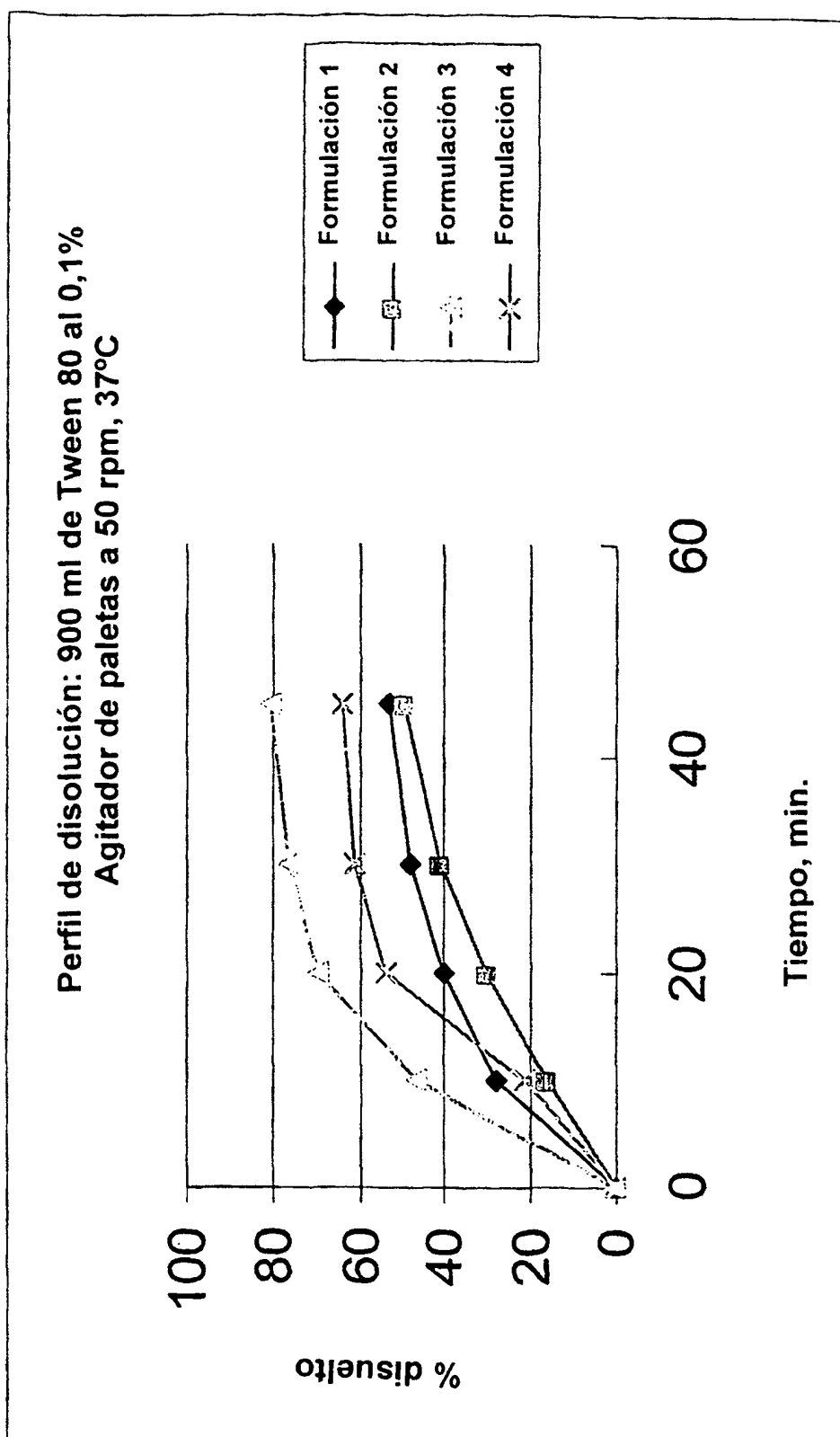


Figura 1

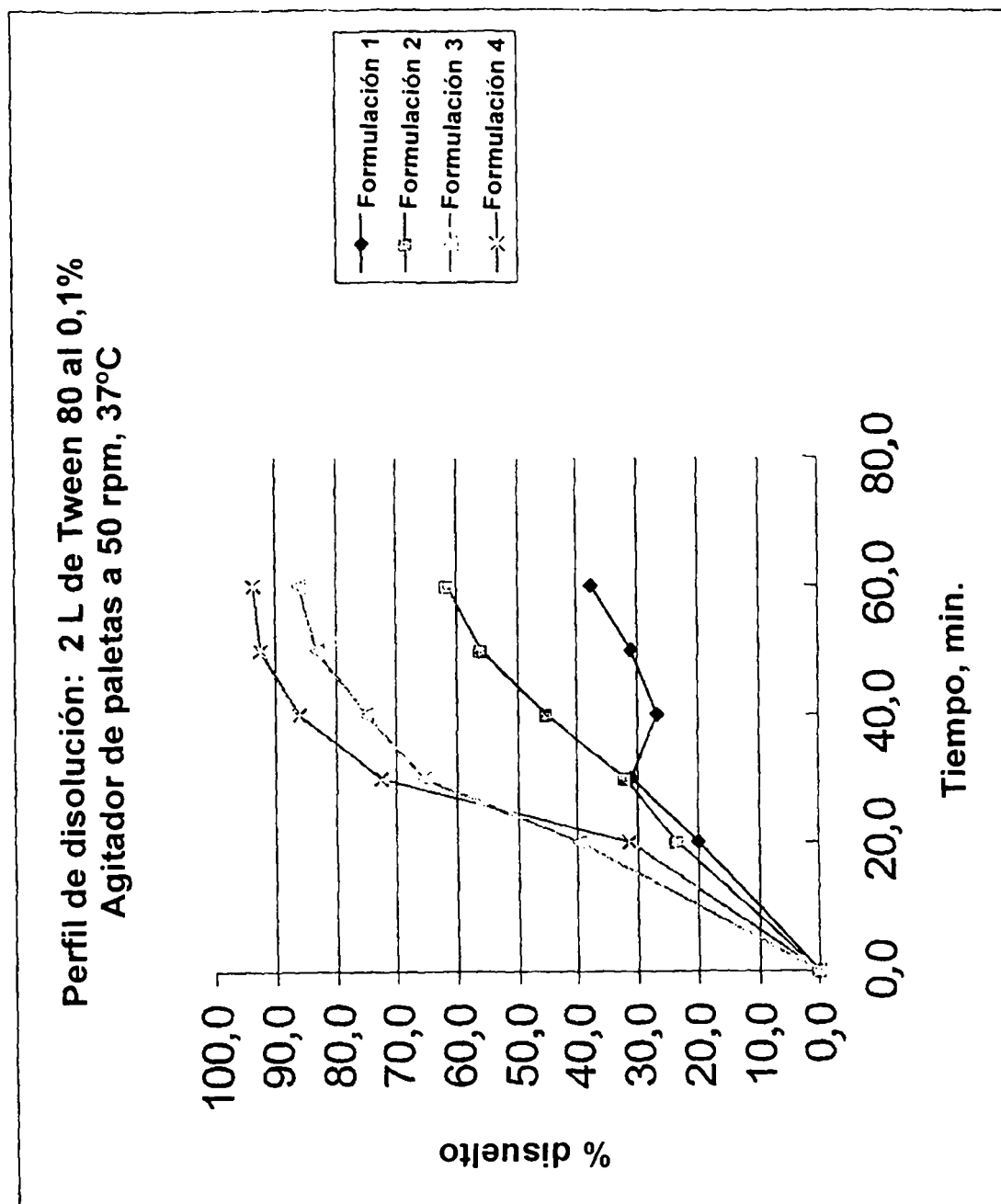


Figura 2