



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 288 872**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **00966863 .3**

⑯ Fecha de presentación : **26.09.2000**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1233755**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **28.08.2002**

⑭ Título: **Granulaciones con celulosa hidrolizada de sales de medicamentos.**

⑩ Prioridad: **29.09.1999 US 156547 P**
26.09.2000 US 669533

⑮ Titular/es: **R.P. Scherer Technologies, Inc.**
2030 East Flamingo Road, Suite 260
Las Vegas, Nevada 89119, US

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

⑯ Inventor/es: **Erkoboni, David, F.;**
Vladyka, Ronald, S., Jr.;
Sweriduk, Christopher, A. y
Favara, Andrew, J.

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

⑯ Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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

Granulaciones con celulosa hidrolizada de sales de medicamentos.

5 Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a un método de granulación de agentes farmacéuticamente activos relativamente hidroinsolubles y capaces de formar una sal, a formulaciones granulares de los mismos, y a tabletas farmacéuticas hechas a base de tales formulaciones granulares. Más específicamente, la invención se refiere al secado de una lechada acuosa de celulosa hidrolizada o celulosa microcristalina y uno o varios agentes farmacéuticamente activos y relativamente hidroinsolubles que han sido al menos parcialmente convertidos en sales más hidrosolubles para formar formulaciones granulares destinadas a ser usadas en la fabricación de tabletas farmacéuticas y en el llenado de cápsulas. Los métodos y las composiciones de esta invención son particularmente útiles para agentes farmacéuticamente activos relativamente hidroinsolubles, tales como las sales de ibuprofeno, que no son fácilmente compresibles para darseles forma de tabletas después de haber sido mezclados en seco con excipientes. Las composiciones compresibles que contienen sales de estos agentes farmacéuticamente activos relativamente hidroinsolubles presentan unas velocidades de disolución muy incrementadas.

20 Antecedentes de la invención

Ciertos agentes farmacéuticamente activos plantean desafíos en cuanto a la formulación de las dosificaciones. El ibuprofeno, por ejemplo, es difícil de comprimir en forma de tabletas a partir de una mezcla en seco de excipientes como ha venido haciéndose hasta la fecha en la técnica. Esta falta de compresibilidad fue superada por una técnica de granulación por secado por pulverización que se describe en la Pat. U.S. N° 5.858.409. En el proceso que se describe en esta patente, se mezclan en una lechada y opcionalmente con otros excipientes celulosa hidrolizada y el agente farmacéuticamente activo. Esta lechada es luego secada por pulverización para producir una composición granular que ventajosamente consta de gránulos, siendo los del 90% de los mismos de más de 50 micras y de menos de aproximadamente 500 micras. El tamaño medio de gránulo está típicamente situado dentro de la gama de valores que va desde aproximadamente 150 hasta 300 micras. Los gránulos que son producidos por este método son relativamente porosos, fluidos, prácticamente esféricos y fácilmente compresibles en forma de tabletas farmacéuticas que presentan una mejorada dureza, una reducida friabilidad y excelentes características de disolución.

Breve exposición de la invención

35 La presente invención aporta una composición granular seca que comprende celulosa hidrolizada en mezcla íntima con al menos un agente farmacéuticamente activo relativamente hidroinsoluble que ha sido parcialmente convertido en su forma de sal más hidrosoluble según la reivindicación 1. La composición preferiblemente se prepara añadiendo una solución que contiene la forma salina del agente farmacéuticamente activo a una lechada de celulosa hidrolizada en un disolvente acuoso, o bien añadiendo el agente farmacéuticamente activo a la lechada y luego convirtiéndolo al menos parcialmente en su forma salina *in situ* haciendo que el mismo reaccione con un ácido y/o una base adecuado/a.

45 Las composiciones granulares pueden ser producidas por medio del proceso de secado. Estas composiciones contienen de un 30 por ciento a un 80 por ciento en peso del agente farmacéuticamente activo relativamente hidroinsoluble que ha sido al menos parcialmente convertido en su sal más hidrosoluble y de un 20 por ciento a un 70 por ciento en peso de celulosa hidrolizada. En otro aspecto, la invención aporta tabletas farmacéuticas que son fabricadas mediante la compresión de la composición granular de esta invención y permiten lograr una inesperadamente superior disolución del agente farmacéuticamente activo.

50 La disolución de los agentes farmacéuticamente activos relativamente insolubles que pueden ser convertidos en una sal se ve significativamente mejorada por la conversión de al menos una parte del agente farmacéuticamente activo en su forma salina más hidrosoluble.

Breve descripción de las figuras

55 La Fig. 1 muestra una comparación de la solubilidad del ibuprofeno no elaborado, del ibuprofeno en su forma de ácido libre que ha sido secado por pulverización con celulosa hidrolizada (FAI), y del ibuprofeno que ha sido al menos parcialmente convertido en sal potásica y ha sido secado por pulverización con celulosa hidrolizada (PI).

60 La Fig. 2 muestra los perfiles de disolución del ibuprofeno en su forma de ácido libre secado por pulverización con celulosa hidrolizada (FAI) y del ibuprofeno que ha sido al menos parcialmente convertido en sal potásica y secado por pulverización con celulosa hidrolizada (PI).

65 La Fig. 3 muestra los perfiles de disolución del ibuprofeno en su forma de ácido libre secado por pulverización con celulosa hidrolizada y puesto en forma de tabletas (FAI) y del ibuprofeno que había sido al menos parcialmente convertido en sal potásica, secado por pulverización con celulosa hidrolizada y puesto en forma de tabletas (PI) a bajo pH por espacio de 60 minutos antes de ajustar el pH a > 6,0.

Descripción detallada de la invención

Se ha descubierto que ciertas dificultades que típicamente se dan al preparar formas de dosificación sólidas que contienen agentes farmacéuticamente activos relativamente hidroinsolubles pueden ser superadas poniendo la forma de ácido libre o de base libre del agente farmacéuticamente activo en solución junto con un compuesto que aporte un contraión (como p. ej. un ácido o una base), para así formar una solución que contenga una sal del agente farmacéuticamente activo. Como alternativa, el agente farmacéuticamente activo en su forma de ácido libre o de base libre puede ser mezclado con todos los ingredientes de la forma de dosificación, incluyendo el compuesto que aporta el contraión, de una sola vez, permitiendo así la conversión del agente farmacéuticamente activo relativamente hidroinsoluble en su sal más hidrosoluble *in situ*. Las soluciones con contenido de sal de la invención pueden ser opcionalmente mezcladas con otros ingredientes de la forma de dosificación antes de ser secadas para producir gránulos en general porosos y esféricos adecuados para ser comprimidos en forma de tabletas.

En el sentido en el que aquí se la utiliza, la expresión “relativamente hidroinsolubles” se refiere a compuestos y 15 composiciones que son insolubles o prácticamente insolubles (siendo necesarias 10.000 o más partes de disolvente por 1 parte de soluto), muy ligeramente solubles (siendo necesarias de 1.000 a 10.000 partes de disolvente por 1 parte de soluto), ligeramente solubles (siendo necesarias de 100 a 1.000 partes de disolvente por 1 parte de soluto) o moderadamente solubles (siendo necesarias de 30 a 100 partes de disolventes por 1 parte de soluto) en agua, como se define en la U.S. Pharmacopeia, Remington: Pharmaceutical Science, 18^a Edición, Mack Publishing Co., y de acuerdo 20 con los usos que en la industria hacen los expertos en la materia, independientemente de la dosis.

En el sentido en el que aquí se le utiliza, el vocablo “convertido” se refiere a una conversión parcial o total. Esto quiere decir que cuando se hace referencia a un agente farmacéuticamente activo relativamente hidroinsoluble que 25 ha sido convertido en su sal más hidrosoluble, lo que se quiere decir es que al menos cierta cantidad del agente farmacéuticamente activo relativamente hidroinsoluble ha sido convertida en su sal más hidrosoluble.

El ibuprofeno, en su forma de ácido libre, es relativamente hidroinsoluble y tiene un punto de fusión de aproximadamente 70°C. Cuando está convertido en su sal potásica, sin embargo, el punto de ebullición del ibuprofeno desciende hasta aproximadamente 50-55°C. Este descenso del punto de fusión plantea el problema de formulación que consiste 30 en el hecho de que las fuerzas friccionales que son generadas durante la formación de tabletas de ibuprofeno hacen típicamente que sea sobrepasado el punto de fusión de la sal de ibuprofeno. Así, si se hicieran tabletas con formulaciones que contuviesen sales de ibuprofeno por un método convencional, ello tendería a redundar en una adherencia de la formulación al equipo usado para hacer las tabletas, y serían con ello producidas tabletas inferiores. Además, dado 35 que la sal de ibuprofeno es más higroscópica que el ácido libre, no resulta práctico secar la sal para hacer tabletas por medios convencionales.

Puede emplearse una lechada acuosa de celulosa hidrolizada, lo cual es en gran medida responsable de las mejoradas propiedades de las formulaciones granulares de la Pat. US N° 5.858.409 y de las tabletas mejoradas hechas a base 40 de las mismas. Las composiciones de esta invención tienen unas características de disolución que son directamente atribuibles al uso de la sal de los agentes farmacéuticamente activos relativamente hidroinsolubles en combinación con celulosa hidrolizada. Un proceso para preparar una composición granular para llenar cápsulas o para la preparación de 45 formas de dosificación farmacéutica en forma de tabletas comprende los pasos de (a) mezclar íntimamente el agente farmacéuticamente activo, convertido ya sea parcialmente o bien por completo en su sal, con una lechada acuosa homogénea y uniforme de celulosa hidrolizada para formar una lechada acuosa homogénea y uniforme que comprenda celulosa hidrolizada y el agente farmacéuticamente activo; y (b) secar la lechada resultante a una temperatura inferior a la temperatura de carbonización de la celulosa hidrolizada. Las ventajas y los beneficios de este proceso se logran con 50 la máxima facilidad cuando como método de secado se selecciona el de secado por pulverización y las condiciones de secado por pulverización se seleccionan para producir partículas secadas por pulverización que sean relativamente porosas y prácticamente esféricas, siendo las de aproximadamente un 90% de las partículas de más de 50 micras y de 55 menos de 1000 micras y siendo el tamaño medio de las partículas de entre 150 micras y 500 micras. Es una ventaja adicional de la presente invención el incluir en la lechada adicionales aditivos de granulación y formación de tabletas (es decir, excipientes) tales como aglutinantes, cargas, desintegrantes, adyuvantes a la fluencia, antiadherentes y/o agentes superficiactivos, para que los gránulos resultantes puedan ser directamente comprimidos para formar tabletas, bastando para ello con añadir tan sólo un lubricante.

En el sentido en el que se la utiliza en esta descripción y las reivindicaciones, la expresión “celulosa hidrolizada” 55 significa un material celulósico preparado mediante hidrólisis ácida de celulosa, e incluye la celulosa hidrolizada que ha sido secada (como p. ej. la celulosa microcristalina) así como la celulosa hidrolizada que ha sido mantenida en una forma al menos parcialmente hidratada. Así, en algunas realizaciones la composición puede comprender celulosa hidrolizada que fue previamente secada para formar celulosa microcristalina, o bien, en otras realizaciones la composición puede comprender celulosa hidrolizada que ha sido mantenida en un estado de hidratación. En realizaciones preferidas, la celulosa hidrolizada incluye agua de hidratación en un porcentaje de un 30-90%, típicamente de un 50-80%, y más preferiblemente de un 55-65%. A pesar de que hay distintas maneras de efectuar la hidrólisis de la celulosa, un típico método para preparar celulosa hidrolizada comprende el tratamiento del material celulósico original, 60 como por ejemplo pulpa sacada de madera, con un ácido inorgánico tal como una solución de ácido clorhídrico 2,5N por espacio de 15 minutos a la temperatura de ebullición. Este tratamiento tiene el efecto de reducir el grado de polimerización (DP) a un nivel relativamente constante. Un DP de 125 significa que la cadena de celulosa se compone de 125 unidades de anhidroglucosa. Los valores DP más elevados representan unas mayores longitudes de la cadena 65

de celulosa, y los valores más bajos representan unas menores longitudes de cadena. La celulosa hidrolizada en las lechadas que aquí se utilizan deberá tener un mínimo de un 85% del material con un DP de no menos de 50 y de no más de 550. Más preferiblemente, el 90% de este material deberá tener un DP situado dentro de la gama de valores que va desde 75 hasta 500. Aún más preferiblemente, el 95% del material deberá tener un DP de 75 a 450. El DP medio de 5 equilibrio, es decir, el promedio de la muestra de celulosa hidrolizada total al que se alcanza regularmente una aproximación para un específico tipo de pulpa, deberá estar situado dentro de la gama de valores que va desde 200 hasta 300. El origen de la pulpa que se hidroliza redundante en variaciones del DP de equilibrio. La celulosa hidrolizada que se usa en esta invención es una composición conocida que está más plenamente descrita como la del DP de equilibrio en las Patentes U.S. Núms. 2.978.446 y 3.111.513.

10 El paso de hidrólisis anteriormente descrito destruye en efecto los componentes no celulósicos del material de partida así como la estructura fibrosa amorfa de la celulosa, dejando el material cristalítico que ha sido descrito anteriormente. La práctica habitual ha venido siendo hasta la fecha la de secar este material tras haber sido el mismo lavado con agua para retirar el ácido y todos los residuos solubles de la hidrólisis. Un método común de secado es el 15 del secado por pulverización. El del secado por pulverización es el método que se usa en general para la preparación de celulosa microcristalina que puede ser también ventajosamente usada con agentes farmacéuticamente activos que han sido al menos parcialmente convertidos en una sal. Se ha descubierto que el secado por pulverización de los cristalitos antes de la granulación con agentes farmacéuticamente activos puede hacer que las partículas de celulosa sean más densas y menos compresibles.

20 El uso de celulosa hidrolizada que no ha sido previamente secada redundante en una mejorada compresibilidad de la composición granular cuando la misma es secada. El secado de lechadas de celulosa hidrolizada y agentes farmacéuticamente activos que han sido parcial o completamente convertidos en sus sales más hidrosolubles (y opcionalmente otros excipientes) proporciona formulaciones ventajosas.

25 El proceso de preparación de las granulaciones de esta invención típicamente comienza con una lechada de celulosa hidrolizada en agua. En el sentido en el que aquí se le utiliza, el vocablo "lechada" significa una suspensión acuosa de partículas de celulosa hidrolizada que no han sido previamente secadas mediante la aplicación de calor o de otros medios evaporativos, así como una suspensión acuosa de celulosa microcristalina reconstituida en un disolvente 30 acuoso. Dicho vocablo incluye también sin embargo una lechada de celulosa hidrolizada de la cual ha sido retirada una importante cantidad de agua por medios mecánicos tales como la filtración. El contenido de agua puede ser reducido para pasar de un 90% a un 55-65% para así producir un adecuado material deshidratado de partida que puede ser usado en la presente invención. La reconstitución para el uso en este proceso es llevada a cabo por medio de la simple adición de agua al material, seguida por mezcla a fondo. Preferiblemente, la lechada reconstituida usada como 35 material de partida en el proceso contendrá de un 15% a un 25% en peso de sólidos. En ciertas realizaciones se prefiere usar una forma de celulosa hidrolizada que haya sido mantenida en una forma al menos parcialmente hidratada.

40 En el sentido en el que se la utiliza en esta descripción, la frase "al menos parcialmente convertido en una sal más hidrosoluble" significa que la conversión en una sal ha tenido lugar hasta el punto de que al menos cierta cantidad del agente farmacéuticamente activo relativamente hidroinsoluble ha quedado en su forma de sal más hidrosoluble.

45 El agente farmacéuticamente activo puede ser añadido a esta lechada de celulosa hidrolizada, y la lechada resultante puede ser mezclada a fondo. En dependencia del agente farmacéuticamente activo, el agente farmacéuticamente activo puede ser parcial o completamente convertido en su sal más hidrosoluble antes de proceder a su adición a la lechada; o como alternativa, la conversión puede tener lugar en la lechada tras haber sido concluida la adición del agente farmacéuticamente activo. La elección del método de trabajo puede verse influencia por las características de manipulación tanto del agente farmacéuticamente activo como de su forma salina. El ibuprofeno no requiere una total 50 conversión en su sal potásica para la completa disolución del ibuprofeno en un ambiente acuoso. En lugar de ello, la presencia de un porcentaje de un 10% a un 75% de la sal en un ambiente acuoso es suficiente para dar lugar a una total disolución del ibuprofeno ácido. Por consiguiente, puede ser preferible preparar una solución de ibuprofeno y su sal potásica (de 3:1 a 1:1) en agua antes de añadirlo a la lechada. Esto no quiere decir que el ibuprofeno no pueda ser añadido a la lechada antes de la formación de la sal. En ciertas realizaciones, cuando el agente farmacéuticamente activo es combinado en solución con el compuesto que aporta el contraión (como p. ej. un ácido o una base) antes de que ninguno de ellos sea añadido a la lechada de celulosa hidrolizada, la sal resultante preferiblemente no precipita 55 separándose de la solución. La solución salina puede ser luego añadida a la lechada acuosa de celulosa hidrolizada y cualesquier otros excipientes que se deseen. Entonces se procede a secar la lechada resultante. Como alternativa, el agente farmacéuticamente activo puede ser añadido a la lechada acuosa de celulosa hidrolizada al mismo tiempo que el compuesto que aporta el contraión, o antes que el compuesto que aporta el contraión y cualesquier otros excipientes que se deseen. Para algunos agentes farmacéuticamente activos se prefiere que el agente farmacéuticamente activo sea 60 convertido en su forma salina *in situ*, es decir, de forma tal que la conversión tenga lugar en presencia de la lechada acuosa de celulosa hidrolizada.

65 El porcentaje de agente farmacéuticamente activo referido a los sólidos celulósicos en la lechada es directamente proporcional al porcentaje de estos componentes en la formulación granular acabada y por último en el producto farmacéutico presentado en forma de tabletas. Como se indica a continuación, este porcentaje puede estar situado dentro de una amplia gama de valores por cuanto que los gránulos acabados pueden contener de un 1 a un 95% de agente farmacéuticamente activo y de un 5 a un 99% de sólidos celulósicos, siendo el resto, en caso de haberlo, adyuvantes convencionales a la granulación y a la formación de tabletas, tales como aglutinantes, cargas, desintegrandes, adyuy-

vante a la fluencia, antiadherentes, agentes superficiactivos, lubricantes y/o cualesquiera otros excipientes de los que se usan en la técnica.

De ser necesario, se añade el agua suficiente para obtener una lechada que tenga la máxima cantidad de sólidos que 5 permite que la lechada sea bombeada a un secador. El maximizar el contenido de sólidos minimiza la energía necesaria para la granulación y tiene también un efecto beneficioso en el tamaño de partículas y en la distribución del tamaño de los gránulos resultantes. Es también ventajoso homogeneizar la lechada para obtener una suspensión uniforme y homogénea antes del secado.

10 El contenido de sólidos de la lechada con contenido de fármaco es ventajosamente de entre un 10 y un 70 por ciento en peso de la lechada, preferiblemente de un 20 a un 60 por ciento en peso, y aún más preferiblemente de un 30 a un 60 por ciento en peso. Es perfectamente sabido que la viscosidad de una lechada es dependiente del porcentaje de sólidos de la lechada, y el uso de las sales más hidrosolubles no contribuye significativamente a la viscosidad de la lechada. En consecuencia, el uso de sales más hidrosolubles de los agentes farmacéuticamente activos relativamente 15 hidroinsolubles permite emplear un contenido de sólidos más alto que el que sería posible si se usase en la lechada al ser la misma secada el agente farmacéuticamente activo relativamente hidroinsoluble no convertido. Este incremento del contenido de sólidos representa un significativo mejoramiento en comparación con los procesos en los cuales tiene que usarse necesariamente un más bajo contenido de sólidos, con el concomitante incremento de la cantidad de agua a retirar en el paso de secado.

20 La lechada con contenido de fármaco de la invención es secada de forma tal que se obtienen lechadas de varias concentraciones. En dependencia del método de secado que se emplee y del porcentaje de deshidratación, tales composiciones contienen más de un 10-60% de sólidos, más preferiblemente la lechada es secada para contener más de un 60-95% de sólidos, y más preferiblemente la lechada es secada para contener más de un 97,5% de sólidos.

25 Como comprenderán los expertos en la materia, el tipo específico de secador que se emplee no es decisivo para el éxito de este proceso. El secado puede hacerse en un secador de pulverización, como por ejemplo un secador de platos o un secador de torre, en un secador de lecho fluidizado, por secado por vacío, por secado por congelación o por secado por evaporación súbita. El secado por pulverización es el método de secado preferido. Si se utiliza un secador 30 de platos por pulverización, se prefiere un secador de gran diámetro tal como el del Ejemplo 1 para evitar producir gránulos más densos y de menor tamaño, que son útiles, pero no son preferidos. En el secado por pulverización, se comprenderá también que el método de atomización es importante para la producción de gránulos que tengan el tamaño y las características correctas. Con respecto a estas cuestiones puede ser necesaria cierta experimentación para optimizar el proceso para una específica mezcla de celulosa hidrolizada y la sal más hidrosoluble de un agente 35 farmacéuticamente activo relativamente hidroinsoluble.

En el secado por pulverización, un aspecto importante del proceso es el control de la temperatura dentro del secador de pulverización. La temperatura de salida debe ser cuidadosamente controlada para evitar la carbonización de la celulosa hidrolizada. El uso de la sal de un agente farmacéuticamente activo, sin embargo, puede obviar la necesidad 40 de que la temperatura sea también inferior al punto de fusión del agente farmacéuticamente activo a no ser que sea parcial la conversión en la sal, dejando así una importante cantidad de agente farmacéuticamente activo sin convertir como en el siguiente Ejemplo 1. Una temperatura de salida de más de 120°C carbonizará la celulosa, lo cual hace que sea necesario que la temperatura de salida no sea superior a esta temperatura. Pueden aún preferirse temperaturas más bajas, e incluso temperaturas inferiores a la temperatura de fusión del agente farmacéuticamente activo no modificado, 45 y dichas temperaturas pueden ser seleccionadas según sea apropiado para cada agente farmacéuticamente activo. Son ventajosas las temperaturas que están dentro de la gama de valores que va desde 40°C hasta 115°C, y las temperaturas preferidas están situadas dentro de la gama de valores que va desde 40°C hasta 105°C.

50 El producto granular secado por pulverización de esta invención contendrá normalmente menos de un 10% en peso de humedad. Para obtener materiales granulares que tengan el contenido de humedad preferido del 5% o el contenido de humedad sumamente preferido del 2,5% o menos, puede ser ventajoso poner un secador de lecho fluidizado en serie con el secador de pulverización. Este paso final no altera el tamaño de gránulo, sino que meramente retira agua adicional de los gránulos.

55 Según esta invención, la composición granular resultante comprende (a) de un 30 por ciento a un 80 por ciento en peso de una sal del agente farmacéuticamente activo o de una mezcla del agente farmacéuticamente activo y su sal, y (b) de un 20 por ciento a un 70 por ciento en peso de celulosa hidrolizada. El porcentaje óptimo de agente farmacéuticamente activo referido a la celulosa hidrolizada puede obtenerse mediante experimentación rutinaria. Aunque la conversión de los agentes farmacéuticamente activos relativamente hidroinsolubles en sales contenidas en la formulación granular de la invención puede mejorar significativamente las características de manipulación de los agentes farmacéuticamente activos, hay efectos residuales que consisten en que cuando las granulaciones son comprimidas en forma de tabletas, las mismas pueden ocasionar por ejemplo adherencia al herramiental, con lo cual son producidas tabletas defectuosas. Por regla general, estos problemas pueden ser fácil y rutinariamente contrarrestados alterando la cantidad de celulosa hidrolizada en la granulación, tal como, por ejemplo, incrementando la cantidad de celulosa hidrolizada.

65 En casos excepcionales esto puede ser insuficiente para superar estos problemas. A pesar de que la granulación puede ya contener ingredientes opcionales, incluyendo desintegrantes, adyuvantes a la fluencia, agentes superficiac-

tivos, lubricantes, cargas, aglutinantes y/o antiadherentes, etc., será posible superar el problema mezclando celulosa microcristalina, lubricante y adicional desintegrante, adyuvante a la fluencia y carga con los gránulos antes de proceder a la formación de tabletas.

5 La formulación para gránulos de la presente invención que contienen una mezcla de ibuprofeno y su sal potásica (en una proporción de 3:1 a 1:1) contiene de un 30% a un 80% en peso del agente farmacéuticamente activo y su sal, de un 20% a un 70% de celulosa hidrolizada, de un 1% a un 10% del desintegrante croscarmelosa sódica, de un 0,5% a un 5% del adyuvante a la fluencia dióxido de silicio coloidal, y de un 0,05% a un 0,40% del agente superficiactivo laurilsulfato sódico. Todos los porcentajes son en peso de los gránulos acabados (es decir, secos).

10 Este proceso es aplicable a todos los agentes farmacéuticamente activos, y preferiblemente a aquéllos que en su estado en el que no están modificados son relativamente hidroinsolubles, en el sentido en el que ese vocablo es usado aquí con referencia a la U.S. Pharmacopeia y que es sabido para los expertos en la materia. Esto incluye a los agentes farmacéuticamente activos ácidos, anfóteros y básicos. En muchos casos, los agentes farmacéuticamente activos que 15 pertenecen a estas categorías pueden ser más fáciles de manipular en su estado en el que los mismos no han sido convertidos, y pueden ser luego convertidos en la sal apropiada durante el proceso de granulación, ya sea en solución acuosa aparte de la lechada de celulosa hidrolizada, o bien *in situ* (es decir, en presencia de la celulosa hidrolizada). A la inversa, en algunas situaciones puede ser preferible manipular la sal en lugar del agente farmacéuticamente activo no convertido. En consecuencia, éste es un proceso muy versátil que, además de las características de disolución significativamente mejoradas que son proporcionadas por las sales de los agentes farmacéuticamente activos, proporciona 20 un método mejorado para elaborar agentes farmacéuticamente activos difíciles de manipular.

25 Para su conversión en una sal más hidrosoluble, un agente farmacéuticamente activo ácido tiene por ejemplo un átomo de hidrógeno lábil que puede ser neutralizado con una base. Las bases apropiadas incluyen, aunque sin carácter limitativo, los hidróxidos de sodio, potasio, amonio, amonio cuaternario, magnesio y calcio. Los cationes que son apropiados para las sales de agentes farmacéuticamente activos están limitados a aquéllos que producen sales más hidrosolubles y no aportan efectos fisiológicos, tal como lo harían los iones de litio. La elección del catión puede ser distinta para los distintos agentes farmacéuticamente activos por causa de las propiedades físicas que son impartidas 30 por el catión a la sal.

35 Los agentes farmacéuticamente activos básicos son convertidos en su sal mediante neutralización parcial o total (p. ej. de la funcionalidad amina de los mismos) con un ácido inorgánico u orgánico. Los ácidos apropiados incluyen, aunque sin carácter limitativo, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido glucónico, el ácido fumárico, el ácido glicólico y ácidos similares.

40 Los agentes farmacéuticamente activos anfóteros pueden ser convertidos en una sal mediante tratamiento con una base o con un ácido como los que han sido enumerados anteriormente. La elección del método de conversión en una sal para un específico agente farmacéuticamente activo anfótero puede venir determinada por las características de las sales aniónicas y catiónicas de ese agente farmacéuticamente activo y adicionalmente por la elección del contraión de entre las numerosas posibilidades que ya han sido mencionadas anteriormente.

50 El material granulado con contenido de fármaco de la invención puede ser comprimido en forma de tabletas, o bien puede ser usado para llenar cápsulas.

45 Los ejemplos siguientes son ilustrativos de los métodos de esta invención, pero no pretender ser limitativos. Los expertos en la materia entenderán fácilmente las ventajas del proceso que aquí se describe, y apreciarán las aplicaciones a las cuales el mismo puede ser aplicado. Todos los porcentajes en los ejemplos siguientes son en peso, a no ser que se indique claramente otra cosa.

50 Ejemplo 1

En un gran tanque portátil se pusieron 39,2 kg de agua destilada que fue agitada con un mezclador Lightnin™ (TM = marca de fábrica). A este agua le fueron añadidos 29,6 kg de torta húmeda de celulosa hidrolizada, y la mezcla fue agitada por espacio de aproximadamente 10 minutos tras haber sido concluida la adición, siendo así formada 55 una lechada homogénea que contenía un 17% en peso de sólidos de celulosa hidrolizada. El pH de esta lechada era de 3,5. Fue preparada una solución de 30 gramos de pellets de hidróxido potásico (87%) en 100 gramos de agua destilada. Este hidróxido potásico fue añadido por porciones a la lechada de celulosa hidrolizada, y después de cada adición fue medido el pH de la lechada. Fue añadido un total de 46,0 gramos de la solución de hidróxido potásico, elevando el pH a 8,6. A continuación fueron añadidos a la lechada con agitación continua 400 gramos de dióxido de 60 silicio coloidal (Cab-O-Sil® M-5). Tras la adición de 600 gramos de croscarmelosa sódica a la lechada, se continuó la mezcla por espacio de aproximadamente 10 minutos. Simultáneamente fue preparada en un recipiente aparte una solución de 40 gramos de laurilsulfato sódico en 500 gramos de agua destilada. Esta solución fue entonces añadida a la lechada de celulosa hidrolizada con mezcla por espacio de 10 minutos. Fueron introducidos lentamente en un tanque de mezcla que contenía 26,0 kg de agua destilada 3,74 kg de pellets de hidróxido potásico (87%). Esta solución 65 fue agitada continuamente con un mezclador Lightnin™ que estaba equipado con una paleta de alta energía. Fueron entonces añadidos a ello 24,0 kg de ibuprofeno. La mezcla fue continuada por espacio de al menos 15 minutos y hasta haber quedado disuelto todo el ibuprofeno. La solución de ibuprofeno fue entonces bombeada al interior del tanque que contenía la lechada de celulosa hidrolizada. Para vaciar completamente el tanque que había contenido la solución

de ibuprofeno, fueron usados 2,0 kg de agua destilada para enjuagar el tanque, y este agua fue entonces bombeada al interior de la lechada. La lechada fue mezclada por espacio de 10 minutos antes de ser el mezclador Lightnin™ sustituido por un mezclador Greco del tipo de los de rotor y estator. Tras 10 minutos adicionales de mezcla, toda la lechada fue transferida a un tanque de mezcla con camisa exterior Groen, donde la misma fue mezclada por espacio de 5 10 minutos con un ajuste de 3 usando tanto la rueda de paletas como la paleta mezcladora de rueda móvil. La lechada fue secada por pulverización usando un secador de platos que tenía un diámetro de aproximadamente 5 metros, a una temperatura de entrada de 100°C y una temperatura de salida de 48°C. El caudal de aire era de aproximadamente 48,14 metros cúbicos/minuto (1700 pies cúbicos en condiciones normales/minuto), y el caudal de alimentación era de 1,50 kg/minuto. El tiempo necesario para secar toda la lechada fue de 135 minutos. El material que fue recogido 15 en la descarga del secador pesaba 25,2 kg, y fueron recuperados del ciclón 3,5 gramos adicionales de producto, lo cual hacía un total de 28,7 kilogramos de producto que tenía un contenido de humedad de un 1,92%. La distribución del tamaño de partículas fue determinada usando una pila de tamices en la cual el tamiz superior es el que tiene las 20 aberturas de mayor tamaño y cada tamiz de debajo tiene las aberturas de un tamaño menor que el de las del siguiente tamiz de arriba. Fue pesado el material que quedó retenido sobre cada tamiz. La distribución del tamaño de partículas 25 fue determinada de esta manera y resultó ser la siguiente: > tamaño 50 (> 297 micras), 30,8%; tamaño 50-60 (297-250 micras), 8,4%; tamaño 60-80 (250-177 micras), 19,6%; tamaño 80-100 (177-149 micras), 8,6%; tamaño 100-120 (149-125 micras), 6,9%; tamaño 120-170 (125-88 micras), 11,6%; y tamaño < 170 (< 88 micras), 14,3%. El tamaño medio de partículas queda por consiguiente situado entre 177 micras y 250 micras.

20 Una porción (49,25 partes) de este producto fue mezclada en seco en un mezclador de doble cono con 42,0 partes de celulosa microcristalina Avicel® PH-101, 2,5 partes de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®), 5,0 partes de dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil®), 1,0 parte de talco y 0,25 partes de estearato de magnesio. Con esta mezcla se hicieron 25 tabletas usando una prensa Stokes B-2 de dos estaciones equipada con herramiental achaflanado de 0,5 pulgadas. Cada tabletta contenía 131,95 mg de ibuprofeno y tenía una dureza media inicial de 7,2 Kp. Estas tabletas fueron sometidas a ensayo para determinar la disolución del agente farmacéuticamente activo bajo dos conjuntos de condiciones, y fueron 30 comparadas directamente con Advil® Liqui-gels® comerciales que comprendían ibuprofeno solubilizado (con una conversión parcial en la sal potásica) (200 mg de ibuprofeno/cápsula, Whitehall Laboratories Inc.). En el primer ensayo comparativo usando un aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 900 ml de tampón de fosfato 0,05 M a un pH de 7,2, tras haber transcurrido 5 minutos se había disuelto un $97 \pm 1,5\%$ de ibuprofeno en las tabletas experimentales, mientras que el producto comercial había liberado un 1% del ibuprofeno contenido en el mismo. El producto comercial necesitó 15 35 minutos para liberar un 65% del ibuprofeno, y una hora para liberar por completo el agente farmacéuticamente activo. En el segundo método de ensayo se usó el mismo equipo, pero se usó una solución de ácido clorhídrico 0,1N en sustitución del tampón de fosfato. Bajo estas condiciones fue liberado de las tabletas de esta invención un $29 \pm 0,6\%$ del ibuprofeno tras haber transcurrido cinco minutos, mientras que los liqui-gels comerciales liberaron un 1% del 40 agente farmacéuticamente activo. Tras haber transcurrido una hora, estos valores eran de un $39 \pm 1,2\%$ y de un 11%, respectivamente. Al final de la hora, el pH de la solución fue ajustado a más de 6,0 mediante la adición de hidróxido sódico 5,3 M. La disolución medida cinco minutos después del ajuste del pH puso de manifiesto que se había disuelto 45 un $84 \pm 10,1\%$ del ibuprofeno de las tabletas experimentales, pero se había disuelto un $15 \pm 4,2\%$ del de los Liqui-gels. Se prepararon usando el método anteriormente descrito dos partidas adicionales de tabletas con contenido de ibuprofeno (que contenían cada una 200 mg del agente farmacéuticamente activo). En una partida de tabletas se usó la 50 formulación secada por pulverización del Ejemplo 1, y la otra partida de tabletas fue preparada usando el ibuprofeno en su forma de ácido libre formulado según el método de la patente U.S. 5.858.409. Ambas partidas de tabletas fueron sometidas a ensayo en tampón de fosfato 0,5 M a un pH de 7,2 y a un pH de 5,8. Tras cinco minutos al pH de 7,2, se había disuelto un 95-97% del ibuprofeno, lo cual indicaba que había poca diferencia en cuanto a la velocidad de disolución de ambas tabletas; si bien tras 5 minutos al pH de 5,8, que es más representativo del pH intestinal inicial, las tabletas de esta invención habían liberado un 82% del agente farmacéuticamente activo, mientras que había sido liberado un 39% del ácido libre. Tras 30 minutos se había disuelto un 97% del agente farmacéuticamente activo de las tabletas de esta invención, en comparación con la disolución de un 85% del ácido libre de las tabletas de la formulación del estado de la técnica.

50 Ejemplo 2

Una mezcla 50/50 secada de ibuprofeno potásico e ibuprofeno fue preparada para granulación con excipientes para la subsiguiente formación de tabletas. 666,60 g de ibuprofeno (BASF) fueron combinados con 100,42 g de pellets de hidróxido potásico (Baker) y 490,47 g de agua desionizada. Puesto que los pellets de hidróxido potásico contienen aproximadamente un 10% de agua, hay en realidad aproximadamente 90,89 g de hidróxido potásico y 500 g de agua desionizada. Fue usado un mezclador Lightnin™ para mezclar el agua y los pellets de hidróxido potásico hasta que se hubo disuelto el hidróxido potásico. Fue añadido lentamente el ibuprofeno hasta haber entrado en solución todo el ibuprofeno. La solución fue luego secada en un vacuohorno (modelo de sobremesa VWR) por espacio de 8 días a 25 60 psi (psi = libras/pulgada²) y a una temperatura de aproximadamente 50°C. El ibuprofeno potásico secado fue tamizado a mano a través de un tamiz del tamaño 30.

Fue tamizada a mano a través de un tamiz del tamaño 30 sílice ahumada Cab-O-Sil®. Los ingredientes que se indican a continuación fueron entonces mezclados en seco por espacio de 10 minutos en el mezclador PK más pequeño: ibuprofeno potásico (ibuprofeno potásico/ibuprofeno 50/50, secado) (32,29 g), celulosa microcristalina Avicel® PH-103 (55,42 g), croscarmelosa Ac-Di-Sol® (3,85 g), sílice ahumada Cab-O-Sil® tamizada (5,37 g) y laurilsulfato sódico (SLS) (0,07 g). Talco (1,0 g) fue tamizado a mano a través de un tamiz del tamaño 30 y cargado en el mezclador PK, y los ingredientes fueron mezclados por espacio de otros 5 minutos. Sterotex (aceite vegetal hidrogenado) (2,0 g) fue

ES 2 288 872 T3

tamizado a mano con un tamiz del tamaño 30 y cargado en el mezclador. La formulación fue entonces mezclada por espacio de otros 5 minutos. La formulación fue entonces descargada al interior de una polibolsa.

5 Se hicieron con la mezcla tabletas usando una prensa Stokes 512 equipada con herramiental redondo cóncavo estándar de 1/2 usando dos estaciones. Cada tableta tenía un peso de 676,6 mg y una dureza de entre 4 y 12 kp.

10 Las tabletas se desmocharon a todos los niveles de dureza que se probaron (4-12 kp), evidenciándose un severo desgaste de los bordes. Las tabletas ocasionaban peliculización de los punzones, y tras la compresión de aproximadamente 100 g de la formulación se observaba adherencia de la formulación al centro de los punzones superiores. La desintegración se producía dentro de un periodo de tiempo de 45 segundos para 4 kp y dentro de un periodo de tiempo de 1,5 minutos para 12 kp.

Ejemplo 3

15 Una preparación granular de ibuprofeno (que había sido convertido al menos parcialmente en ibuprofeno potásico) fue secada por pulverización con celulosa hidrolizada y fue designada como PI. Por separado, ibuprofeno en su forma de ácido libre fue secado por pulverización con celulosa hidrolizada y fue designado como FAI. A fin de neutralizar la celulosa hidrolizada, fue añadido a la mezcla FAI antes del secado algo de amoniaco. La adición de amoniaco no ocasiona de manera apreciable una formación de sal de ibuprofeno. Los perfiles de disolución de las dos formulaciones 20 fueron examinados en 900 ml de tampón de fosfato (pH = 4,5) a 50 rpm usando el método de las paletas que se describe en el Ejemplo 1.

25 Como se muestra en la Figura 2, a los 5 minutos se había disuelto un 55% del ibuprofeno potásico, en comparación con el 12% en el caso del ibuprofeno en su forma de ácido libre. A los 30 minutos se había disuelto un 65% del ibuprofeno potásico, en comparación con el 32% en el caso del ibuprofeno en su forma de ácido libre. A los 60 minutos se había disuelto un 67% del ibuprofeno potásico, en comparación con el 41% en el caso del ibuprofeno en su forma de ácido libre.

Ejemplo 4

30 Una preparación granular de ibuprofeno (que había sido convertido al menos parcialmente en ibuprofeno potásico) fue secada por pulverización con celulosa hidrolizada, fue puesta en forma de tabletas, fue dotada de un recubrimiento pelicular, y fue designada como PI. Por separado, ibuprofeno en su forma de ácido libre fue secado por pulverización con celulosa hidrolizada, fue puesto en forma de tabletas, fue dotado de un recubrimiento pelicular, y fue designado como FAI. Como en el Ejemplo 3, la preparación FAI fue preparada con la adición de una pequeña cantidad de amoniaco para neutralizar la mezcla de celulosa hidrolizada. Las tabletas fueron sometidas a análisis del perfil de disolución en 90 ml de HCl 0,1N a 50 rpm usando el método de las paletas que se describe en el Ejemplo 1.

40 Como se muestra en la Figura 3, a los 5 minutos a bajo pH (por debajo del pKa del ibuprofeno) se había disuelto el 25% del ibuprofeno potásico, en comparación con el 5% en el caso del ibuprofeno en su forma de ácido libre. A los 30 minutos se había disuelto el 31% del ibuprofeno potásico, en comparación con el 18% en el caso del ibuprofeno en su forma de ácido libre. A los 60 minutos, el pH de la solución fue ajustado a más de 6,0 con NaOH 5,3 M. Al pH más alto, se disolvió rápidamente el resto de cada tableta. La incrementada solubilidad del ibuprofeno potásico a bajo pH puede tener la ventaja de una rápida incorporación del fármaco a la circulación estando aún en el ambiente ácido 45 del estómago en comparación con las preparaciones de ibuprofeno en su forma de ácido libre y con las preparaciones de ibuprofeno convencionales.

50 Como se muestra en la Figura 1, no hay una apreciable disolución del ibuprofeno en la forma de ácido libre sin elaborar o en la forma de ácido libre elaborado con la celulosa hidrolizada cuando el pH es de menos de aproximadamente 6,0. A un pH de aproximadamente 6,0, la solubilidad del ácido libre en combinación con la celulosa hidrolizada era de 0,134 mg/ml, en comparación con la solubilidad del ibuprofeno potásico secado por pulverización, que era de 2,42 mg/ml (una solubilidad 18 veces mayor). Es aún más llamativo el hecho de que a bajo pH (de menos de aproximadamente 2) la solubilidad del ibuprofeno potásico es ligeramente mayor que la solubilidad del ibuprofeno no elaborado o del ibuprofeno en su forma de ácido libre secado por pulverización con celulosa hidrolizada a un pH de 55 aproximadamente 6,0.

ES 2 288 872 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición granular seca que comprende celulosa hidrolizada en mezcla íntima con al menos un agente farmacéuticamente activo relativamente hidroinsoluble que ha sido parcialmente convertido en su forma salina más hidrosoluble, en cuya composición granular seca dicho agente farmacéuticamente activo y su forma salina más hidrosoluble comprende de un 30% a un 80% de dicha composición y comprende una mezcla de ibuprofeno y su sal potásica en una proporción de 3:1 a 1:1; dicha celulosa hidrolizada comprende de un 20% a un 70% de dicha composición; comprendiendo dicha composición adicionalmente de un 1% a un 10% de croscarmelosa sódica, de un 0,5% a un 5% de dióxido de silicio coloidal y de un 0,05% a un 0,4% de laurilsulfato sódico; siendo todos los porcentajes en peso de los gránulos secos.
- 10 2. Producto según la reivindicación 1, que comprende más de un 97,5% en peso de sólidos.
- 15 3. Producto según la reivindicación 1, en el que dichos gránulos son sustancialmente porosos y sustancialmente esféricos.
4. Tableta farmacéutica comprimida que comprende el producto según la reivindicación 1.

20

25

30

35

40

45

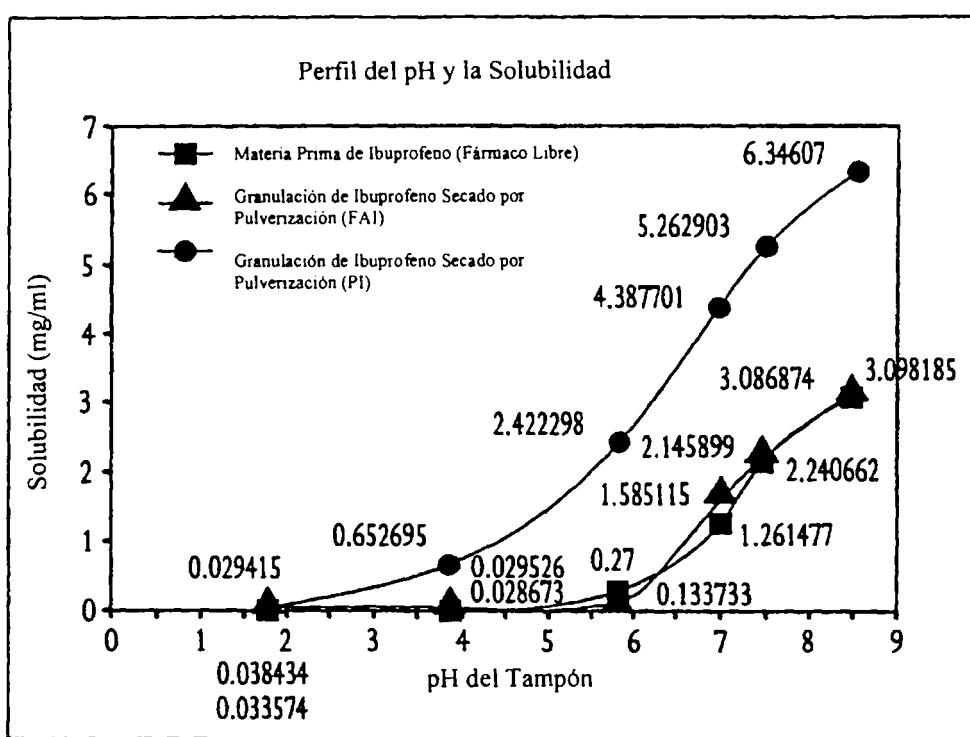
50

55

60

65

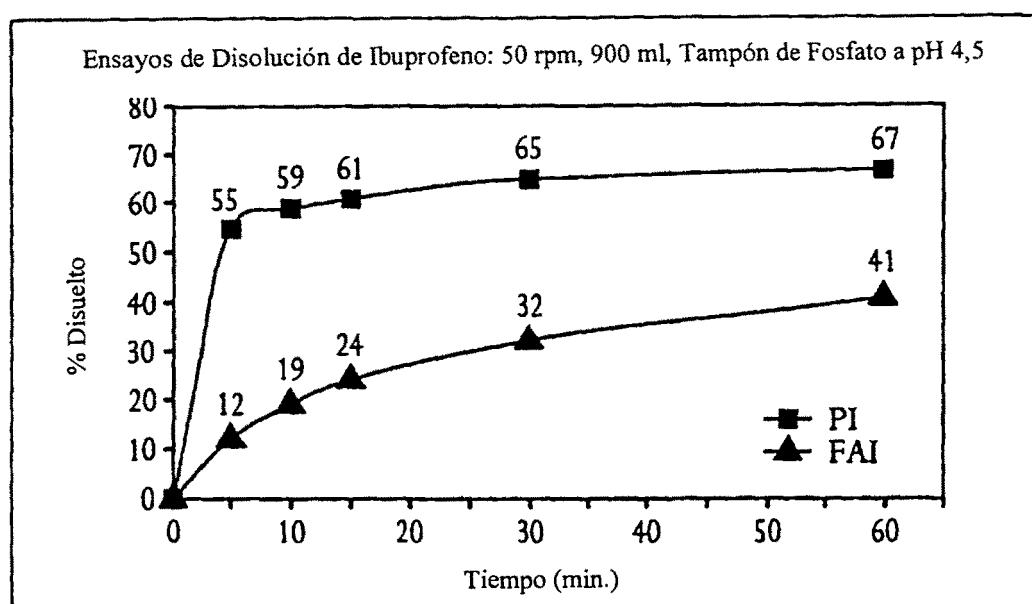
FIG. 1



Muestras: (I) Materia Prima de Ibuprofeno (Fármaco Libre): Ibuprofeno 38
 (II) Granulación de Ibuprofeno Secado por Pulverización (FAI):
 (III) Granulación de Ibuprofeno Secado por Pulverización (PI):

Tampón: Tampón de Britton-Robinson 0,1 M

FIG. 2



Leyenda:

PI: Tableta de Ibuprofeno Ensolv (Sal Potásica)

FAI: Tableta de Ibuprofeno Ensolv (Ácido Libre)

FIG. 3

