

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 275**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2010** **PCT/US2010/034660**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.11.2010** **WO10132635**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2010** **E 10720087 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 2429501**

54 Título: **Composiciones con liberación rápida de fármaco**

30 Prioridad:

13.05.2009 US 177943 P

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

03.04.2019

73 Titular/es:

WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755, US

72 Inventor/es:

KINTER, KEVIN y
RAMSEY, PETER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 707 275 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones con liberación rápida de fármaco

Antecedentes

- 5 La liberación rápida de fármacos desde comprimidos de matriz hidrófila de liberación prolongada es un área en desarrollo de la ciencia farmacéutica. La industria farmacéutica emplea diversos procedimientos para proporcionar agentes farmacéuticos en formulaciones de comprimidos. Además de ingredientes activos, las formulaciones incluyen otros excipientes tales como agentes de liberación controlada, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes tensioactivos, deslizantes, lubricantes, colorantes, sustancias de recubrimiento, tensioactivos y muchos otros materiales de partida que imparten diferentes propiedades al producto farmacéutico sólido final.
- 10 Además, se utilizan ciertas etapas de procesamiento para formular y formular de forma exacta y/o fabricar productos farmacéuticos sólidos. Las etapas de procesamiento más comunes asociadas con la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas se resumen a continuación:
- 15 Pueden usarse procedimientos de “Granulación en Húmedo” cuando las propiedades de fluidez de un compuesto, tal como un ingrediente farmacéutico activo (“IFA”), son deficientes, lo cual ocasiona problemas de uniformidad del contenido cuando se formula como una mezcla seca. La granulación en húmedo comúnmente se usa para mejorar las características de procesamiento de una mezcla de polvo, incluyendo una mejor fluidez, uniformidad de contenido y un tamaño de partículas más uniforme.
- 20 La granulación en húmedo se usa para mejorar la fluidez, compresibilidad, biodisponibilidad, homogeneidad, propiedades electrostáticas y estabilidad de las formas farmacéuticas sólidas. Con frecuencia se requiere granulación para mejorar la fluidez de mezclas de polvo y las propiedades mecánicas de los comprimidos. Los gránulos normalmente se obtienen añadiendo líquidos (soluciones aglutinantes o disolventes). Mayores cantidades de líquido de granulación producen un intervalo de tamaños de partículas más estrecho y gránulos más gruesos y más duros, es decir, se reduce la proporción de partículas finas de granulado. El tamaño de las partículas del granulado se determina por la cantidad y la velocidad de alimentación del líquido de granulación.
- 25 Pueden usarse procedimientos de granulación en húmedo cuando las propiedades de fluidez de un compuesto, tal como un ingrediente farmacéutico activo (“IFA”), son deficientes, lo cual ocasiona problemas de uniformidad del contenido cuando se formula como una mezcla seca. La granulación en húmedo comúnmente se usa para mejorar las características de procesamiento de una mezcla de polvo, incluyendo una mejor fluidez, uniformidad del contenido y un tamaño de partículas más uniforme. El uso de agua y calor en la granulación en húmedo puede
- 30 producir degradación química o conversión de la forma física.
- 35 Las variables con las que se enfrenta el procesamiento de los gránulos pueden conducir a problemas significativos en la producción de los comprimidos. Las propiedades de los gránulos formados pueden verse afectadas por la viscosidad de la solución de granulación, la velocidad de adición de la solución de granulación, el tipo de mezclador usado y la duración de la mezcla, y el procedimiento y la velocidad de mezcla en seco y en húmedo. Los materiales anteriores pueden cambiar la densidad y el tamaño de partículas de los gránulos resultantes y pueden tener una influencia importante sobre el peso de relleno y las calidades de compactación. El secado puede ocasionar una separación desfavorable ya que el IFA soluble migra a la superficie de los gránulos de secado.
- El documento WO 2008/069938 se refiere a la preparación de comprimidos que contienen ingredientes farmacéuticos activos (incluido el ibuprofeno) sin una etapa de granulación.
- 40 “Compresión Directa” se define como el procedimiento por medio del cual los comprimidos se comprimen directamente a partir de una mezcla de polvo de IFA y excipientes adecuados. No se requiere pretratamiento de la mezcla de polvo por medio de un procedimiento de granulación en húmedo o en seco. Implica sólo mezcla y compresión. Esto ofrece la ventaja de una producción acelerada porque requiere menos operaciones individuales, menos maquinaria y generalmente menos tiempo de procesamiento además de, en algunos casos, una mayor
- 45 estabilidad del producto.
- En caso de comprimidos sometidos a compresión directa después de la disgregación, se libera cada partícula de fármaco primaria, mientras que en caso de comprimidos preparados por compresión de gránulos, las partículas de fármaco pequeñas con una mayor superficie específica se adhieren entre sí formando aglomerados de mayor tamaño; por lo que se reduce la superficie específica disponible para la disolución.
- 50 Aunque se tengan todos los beneficios que puede proporcionar un procedimiento de granulación tal como un mejor comportamiento de fluidez del material y uniformidad de contenido, la “Compactación con Rodillo” ofrece ventajas únicas con respecto a la granulación en húmedo en caso de compuestos sensibles a la humedad, al disolvente o al calor.
- 55 En la compactación con rodillo, se suministra polvo a dos rodillos que giran en direcciones opuestas que aplastan el polvo entre los rodillos debido a la fricción, con lo que se compacta el polvo. La compactación con rodillo parece ser

un procedimiento sencillo, pero los mecanismos fundamentales son complejos debido a diversas propiedades del material y a las variables de la máquina implicadas tales como las propiedades de fluidez del material, la fricción contra la superficie del rodillo, la compresibilidad, la compactabilidad, las propiedades elásticas, la permeabilidad al aire, la superficie del rodillo, las dimensiones del rodillo, la presión del rodillo, la abertura de los rodillos, la velocidad de los rodillos, y el procedimiento y las condiciones de alimentación.

En general, hay tres parámetros controlables en el procedimiento de compactación con rodillo: la presión de los rodillos, la abertura de los rodillos y la velocidad de los rodillos. Como la consolidación de una mezcla de polvo en cintas es el resultado de tensiones mecánicas (tensiones normales y de cizalla) dentro del polvo durante la compactación con rodillo, se estudian todos los parámetros examinando su correlación con la tensión normal (de compresión) y la tensión de cizalla.

La viscosidad es otra característica que es relevante para las composiciones farmacéuticas de dosificación sólidas, aunque la viscosidad se considera la mayoría de las veces una propiedad que caracteriza la naturaleza fluida de un líquido. En las técnicas farmacéuticas, la viscosidad se vuelve relevante con respecto a formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos y cápsulas una vez que éstas se han tomado por vía oral y se han expuesto a los fluidos del tracto digestivo incluyendo la boca, la garganta, el estómago y los intestinos.

Los agentes de liberación controlada comúnmente se incluyen como excipientes en formulaciones farmacéuticas. Estos agentes de liberación sostenida, preferentemente un derivado de celulosa sustituido, tal como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), facilitan la liberación retardada de los ingredientes farmacéuticamente activos desde la formulación de tal forma que la formulación puede administrarse a un paciente con menos frecuencia, tal como una vez al día. Preferentemente, está presente en una cantidad que permite la formación de una matriz de gel a partir de la cual se libera gradualmente el ingrediente activo. Además, la composición contemplada en el presente documento puede comprender agentes de liberación sostenida adicionales, preferentemente los que se hinchan después del contacto con agua tales como polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, otros éteres y ésteres de celulosa tales como metilcelulosa, metiletilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, polimetacrilato, poliacetato de vinilo, celulosa microcristalina, dextranos o mezclas de los mismos.

Resumen de la invención

Los inventores han descubierto que ciertos tipos de procesamiento de ingredientes en formulaciones que incluyen activos farmacéuticos y agentes de liberación controlada con ciertas viscosidades aparentes tienen un efecto notable sobre la disolución de los ingredientes activos. En las ciencias farmacéuticas, el control de la velocidad de disolución de los ingredientes activos puede ser crítico para el ritmo de liberación deseado y la funcionalidad del ingrediente o los ingredientes activos. Como tales, los descubrimientos y composiciones descritos en el presente documento ofrecen nuevas estrategias para controlar la disolución de ingredientes activos por medio de combinaciones únicas de ingredientes y el uso de uno o más ingredientes activos procesados de forma específica en las composiciones.

La invención proporciona composiciones de dosis sólidas como se define en la reivindicación 1.

Descripción de la invención y ejemplos

Una observación y ventaja específica de las invenciones descritas en el presente documento es que el procedimiento de granulación en húmedo de la mezcla de ingredientes farmacéuticamente activos más agentes de liberación controlada proporciona resultados sorprendentes en formulaciones sólidas con respecto a las características de liberación rápida de ingredientes farmacéuticamente activos a ciertas viscosidades. Específicamente, las formulaciones de mayor viscosidad en las que la mezcla de ingredientes farmacéuticamente activos más agentes de liberación controlada se procesó usando granulación en húmedo, tenían velocidades de liberación rápida constantemente más rápidas.

Por el contrario, otra observación y ventaja específica de las invenciones desveladas en el presente documento es que los procedimientos de compresión directa y compactación con rodillo mostraron características similares entre sí con respecto a las características de liberación rápida de ingredientes farmacéuticamente activos a ciertas viscosidades. Específicamente, las formulaciones de mayor viscosidad en las que la mezcla de ingredientes farmacéuticamente activos más agentes de liberación controlada se procesó usando compresión directa y compactación con rodillo tenían velocidades de liberación rápida constantemente más lentas que las procesadas usando granulación en húmedo.

La invención permitirá la formulación de productos farmacéuticos en los que los perfiles de liberación pueden ajustarse para crear composiciones con características de liberación inmediata (LI) y características de liberación prolongada (LP). Como una realización preferida, con respecto a los productos para el tratamiento del dolor, una necesidad crítica es disponer de una dosis inicial liberada para proporcionar analgesia junto con niveles en sangre eficaces durante periodos de tiempo sostenidos. Las composiciones, ejemplificadas en el presente documento, ofrecen dichas características ventajosas.

Una ventaja adicional de las composiciones incorporadas en la presente invención es que pueden crearse

- 5 formulaciones LI/LP en un solo diseño monolítico. A diferencia de las estrategias multicapa usadas comúnmente para las formulaciones LI/LP, los prototipos monolíticos tienen ventajas significativas desde la perspectiva de la fabricación. La prensa de comprimidos/cápsulas puede funcionar más rápido, ya que los acontecimientos de compresión que se están produciendo son menos complicados. Además, con prensas de comprimidos que tienen doble cara, pueden duplicarse las velocidades de producción. Además, las especificaciones de los comprimidos son más sencillas ya que se está tratando sólo con una capa. Como tal, hay menos preocupación de que las capas se adhieran entre sí como puede ocurrir con las bicapas. Además, los comprimidos de bicapa pueden tener mayor friabilidad.
- 10 Con respecto al ingrediente activo, el ibuprofeno puede estar presente en las composiciones reivindicadas en cantidades que varían de aproximadamente 50 a aproximadamente 800 mg. Preferentemente, está presente en cantidades que varían de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg. Más preferentemente, está presente en una cantidad de aproximadamente 600 mg. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad, el estado general del sujeto, la gravedad de la afección a tratar y el agente activo particular administrado, y similares.
- 15 Las composiciones de la invención se formulan en una forma farmacéutica individual sólida tal como comprimidos, cápsulas, sobres, trociscos y similares. Los compuestos sólidos típicamente se administrarán por vía oral.
- 20 Las composiciones a modo de ejemplo de la presente invención se dirigen a formas farmacéuticas sólidas tales como polvos a granel, comprimidos, comprimidos oblongos, bolitas, cápsulas, sobres, gránulos y cualquier otra forma farmacéutica adecuada para administración oral. Para los fines de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, el término "comprimido" se refiere igualmente a un comprimido, un comprimido oblongo o cualquier otra forma farmacéutica sólida que es adecuada para administración oral.
- 25 Las composiciones de la presente invención también incluyen uno o más excipientes que no son farmacéuticamente activos. Éstos incluyen, pero sin limitación, agentes de liberación controlada, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes con actividad en superficie, deslizantes, lubricantes, colorantes, sustancias de recubrimiento, tensioactivos y muchos otros materiales de partida que imparten diferentes propiedades al producto farmacéutico sólido final.
- 30 Como agente de liberación controlada se incluye el derivado de celulosa sustituido, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), que facilita la liberación retardada de los ingredientes farmacéuticamente activos desde la formulación de tal forma que la formulación pueda administrarse a un paciente con menos frecuencia, tal como una vez al día. Está presente en una cantidad del 20 o 25 del peso de la composición final y tiene una viscosidad aparente de 0,1 Pa·s (100 centipoises).
- 35 Los aglutinantes son agentes usados para impartir cualidades cohesivas al material en polvo. Los aglutinantes imparten cohesividad a la formulación de comprimido, lo cual asegura que el comprimido permanece intacto después de la compresión, además de mejorar las cualidades de fluidez mediante la formulación de gránulos de dureza y tamaño deseado. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas, por ejemplo goma arábica, tragacanto, alginato sódico, celulosas tales como celulosa microcristalina y polímeros sintéticos tales como polimetacrilatos y polivinilpirrolidona.
- 40 Los lubricantes tienen varias funciones en la fabricación de comprimidos. Previenen la adhesión del material de comprimido a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre partículas, facilitan la expulsión de los comprimidos de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación de comprimidos. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico, behenato de glicerilo, talco, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, polietilenglicol o mezclas de los mismos. En general, el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 5 % del peso de la composición final y, más específicamente, de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 1,5 % del peso de la composición final.
- 45 Un disgregante es una sustancia, o una mezcla de sustancias, añadidas a un comprimido para facilitar su disolución o disgregación después de la administración. Los materiales que sirven como disgregantes se han clasificado químicamente como almidones, arcilla, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Los ejemplos de disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, almidón, silicato de aluminio y magnesio, dióxido de silicio coloidal, metilcelulosa, agar, bentonita, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítricos, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina o mezclas de los mismos. Generalmente, el disgregante está presente en una cantidad del 0 % a aproximadamente el 30 % del peso de la composición final y, más específicamente, de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 15 % del peso de la composición final.
- 50 Los deslizantes son sustancias que mejoran las características de fluidez de una mezcla de polvo. Los ejemplos de deslizantes incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal, talco o mezclas de los mismos. Generalmente, el deslizante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % del peso de la composición final y, más específicamente, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % del peso de la composición final.
- 55

El adsorbente puede ser, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, silicato cálcico o mezclas de los mismos. Generalmente, el adsorbente está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 42 % del peso de la composición final y, más específicamente, de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 37 % del peso de la composición final.

- 5 Si se desea, en las presentes formulaciones pueden incluirse otros ingredientes tales como diluyentes, estabilizantes y antiadherentes, usados convencionalmente para formulaciones farmacéuticas. Los ingredientes opcionales incluyen agentes colorantes y aromatizantes que son bien conocidos en la técnica.

- 10 La composición farmacéutica descrita en la presente invención puede formularse para liberar los ingredientes activos en una manera de liberación sostenida. Se contemplan diversas formulaciones para formas farmacéuticas de estos componentes.

La invención se describe adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Las siguientes realizaciones demuestran las ventajas de las invenciones.

- 15 Para investigar efectos del procedimiento, se fabricaron lotes de laboratorio a pequeña escala de prototipos monolíticos por granulación en húmedo (WG), compactación con rodillo (RC) y compresión directa (DC). Para investigar los efectos del polímero, se evaluó una matriz de diferentes grados de viscosidad (K100LV y K4M) y niveles de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC al 20 y 25 %). Véanse en la Tabla 1 las preparaciones de premezcla usadas en los Ejemplos específicos presentados más adelante.

Tabla 1: Preparaciones de premezcla usadas en los ejemplos

Lote A de Premezcla: HPMC al 20 % (100:0 K100LV:K4M)		
~ Tamaño de Lote	4	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Calidad USP 90 (BASF)	67,26	600,00
MCC, NF (Avicel pH 102)	12,56	112,00
HPMC, USP K100LV Premium CR	20,18	180,00
HPMC, USP K4M Premium CR	0,00	0,00
TOTAL	100,00	892,00

Lote B de Premezcla: HPMC al 20 % (67:33 K100LV:K4M)		
~ Tamaño de Lote	4	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Calidad USP 90 (BASF)	67,26	600,00
MCC, NF (Avicel pH 102)	12,56	112,00
HPMC, USP K100LV Premium CR	13,45	120,00
HPMC, USP K4M Premium CR	6,73	60,00
TOTAL	100,00	892,00

ES 2 707 275 T3

<u>Lote C de Premezcla: HPMC al 20 % (33:67 K100LV:K4M)</u>		
~ Tamaño de Lote	4	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno de Calidad USP 90 (BASF)	67,26	600,00
MCC, NF (Avicel pH 102)	12,56	112,00
HPMC, USP K100LV Premium CR	6,73	60,00
HPMC, USP K4M Premium CR	13,45	120,00
TOTAL	100,00	892,00

<u>Lote D de Premezcla: HPMC al 20 % (0:100 K100LV:K4M)</u>		
~ Tamaño de Lote	4	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno de Calidad USP 90 (BASF)	67,26	600,00
MCC, NF (Avicel pH 102)	12,56	112,00
HPMC, USP K100LV Premium CR	0,00	0,00
HPMC, USP K4M Premium CR	20,18	180
TOTAL	100,00	892,00

<u>Lote E de Premezcla: HPMC al 25 % (100:0 K100LV:K4M)</u>		
~ Tamaño de Lote	4	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno de Calidad USP 90 (BASF)	63,06	600,00
MCC, NF (Avicel pH 102)	11,72	111,50
HPMC, USP K100LV Premium CR	25,22	240,00
HPMC, USP K4M Premium CR	0,00	0,00
TOTAL	100,00	951,50

<u>Lote F de Premezcla: HPMC al 25 % (67:33 K100LV:K4M)</u>		
~ Tamaño de Lote	4	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis

(continuación)

Ibuprofeno de Calidad USP 90 (BASF)	63,06	600,00
MCC, NF (Avicel pH 102)	11,72	111,50
HPMC, USP K100LV Premium CR	16,82	160,00
HPMC, USP K4M Premium CR	8,41	80,00
TOTAL	100,00	951,50

<u>Lote G de Premezcla: HPMC al 25 % (33:67 K100LV:K4M)</u>		
~ Tamaño de Lote	4	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno de Calidad USP 90 (BASF)	63,06	600,00
MCC, NF (Avicel pH 102)	11,72	111,50
HPMC, USP K100LV Premium CR	8,41	80,00
HPMC, USP K4M Premium CR	16,82	160,00
TOTAL	100,00	951,50

<u>Lote H de Premezcla: HPMC al 25 % (0:100 K100LV:K4M)</u>		
~ Tamaño de Lote	4	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno de Calidad USP 90 (BASF)	63,06	600,00
MCC, NF (Avicel pH 102)	11,72	111,50
HPMC, USP K100LV Premium CR	0,00	0,00
HPMC, USP K4M Premium CR	25,22	240
TOTAL	100,00	951,50

- Después se formularon las siguientes composiciones. Las premezclas A – H (en la Tabla I) se mezclaron y se distribuyeron partes de cada premezcla a los tres procedimientos de fabricación. La premezcla de compresión directa se mezcló con dióxido de silicio y ácido esteárico y se comprimió (como se describe más adelante). Las premezclas de compactación con rodillo se granularon y se trituraron en un equipo a escala de laboratorio y después se mezclaron con el dióxido de silicio extragranular y el ácido esteárico y se comprimieron. Las premezclas de granulación en húmedo se granularon, se secaron y trituraron en un equipo a escala de laboratorio y después se mezclaron con el dióxido de silicio extragranular y el ácido esteárico y se comprimieron.

Ejemplo 1: Lote A de Compresión Directa (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	2	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg

(continuación)

Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Pre-Mezcla de Ibuprofeno, Mezcla A	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico, NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 2: Lote B de Compresión Directa (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	2	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Pre-Mezcla de Ibuprofeno, Mezcla B	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 3: Lote C de Compresión Directa (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	2	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Pre-Mezcla de Ibuprofeno, Mezcla C	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 4: Lote D de Compresión Directa (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	2	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Pre-Mezcla de Ibuprofeno, Mezcla D	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 5: Lote E de Compresión Directa (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	2	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Pre-Mezcla de Ibuprofeno, Mezcla E	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 6: Lote F de Compresión Directa (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	2	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Pre-Mezcla de Ibuprofeno, Mezcla F	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 7: Lote G de Compresión Directa (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	2	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Pre-Mezcla de Ibuprofeno, Mezcla G	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 8: Lote H de Compresión Directa (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	2	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Pre-Mezcla de Ibuprofeno, Mezcla H	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 9: Lote A de Compactación con Rodillo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	0,9	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado RC A	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 10: Lote B de Compactación con Rodillo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	0,9	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado RC B	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 11: Lote C de Compactación con Rodillo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	0,9	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado RC C	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 12: Lote D de Compactación con Rodillo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	0,9	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado RC D	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 13: Lote E de Compactación con Rodillo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	0,9	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado RC E	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 14: Lote F de Compactación con Rodillo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	0,9	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado RC F	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 15: Lote G de Compactación con Rodillo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	0,9	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado RC G	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 16: Lote H de Compactación con Rodillo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	0,9	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado RC H	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 17: Lote A de Granulación en Húmedo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	1	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado WG A	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 18: Lote B de Granulación en Húmedo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	1	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado WG B	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 19: Lote C de Granulación en Húmedo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	1	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado WG C	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 20: Lote D de Granulación en Húmedo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	1	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado WG D	98,67	892,00
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,00
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,00
TOTAL	100,00	904,00

Ejemplo 21: Lote E de Granulación en Húmedo

~ Tamaño de Lote	1	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado WG E	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 22: Lote F de Granulación en Húmedo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	1	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado WG F	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 23: Lote G de Granulación en Húmedo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	1	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado WG G	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Ejemplo 24: Lote H de Granulación en Húmedo (Comparativo)

~ Tamaño de Lote	1	Kilogramos
~ Dosis de IFA	600,00	mg
Ingrediente	% p/p	mg/dosis
Ibuprofeno Triturado WG H	98,67	951,50
Dióxido de Silicio Coloidal NF Aerosil 200	0,88	8,53
Ácido Esteárico NF en Polvo, Calidad Alimentaria	0,44	4,27
TOTAL	100,00	964,30

Se determinó la viscosidad* de los Ejemplos específicos y se resume en la Tabla 2 presentada a continuación. * Viscosidad de una solución de HPMC al 2 % p/p en agua, cps

Tabla 2: Resultados de Viscosidad para Ejemplos de HPMC

Ejemplos	K100LV	% en peso	K4M	% en peso	Viscosidad de solución al 2 % p/p
1, 5, 9, 13, 17, 21	100	1	4000	0	100
2, 6, 10, 14, 18, 22	100	0,67	4000	0,33	411
3, 7, 11, 15, 19, 23	100	0,33	4000	0,67	1414
4, 8, 12, 16, 20, 24	100	0	4000	1	4000

5 La cantidad de liberación rápida se expresó como una relación como se muestra más adelante, en la que el denominador se calcula a partir de la velocidad de liberación lineal en la región de 60 a 720 minutos. Las Figuras 2-9 muestran los perfiles y comparaciones de las composiciones procesadas por granulación en húmedo, compactación con rodillo y compresión directa.

La Figura 1 resume la comparación de liberación de IFA y la viscosidad de la composición en composiciones procesadas con procedimientos de granulación en húmedo, compactación con rodillo y compresión directa.

10 Resultados: Los mayores niveles de polímero se asociaron con menores velocidades de liberación y menores niveles de liberación rápida de fármaco. Cuando aumenta el nivel de polímero, se reduce la velocidad de liberación de IFA y la velocidad de liberación rápida, ya que esto crea una matriz de gel más sólida.

15 La viscosidad del polímero también muestra una fuerte correlación con los niveles de liberación rápida. Al aumentar la proporción de polímero de mayor viscosidad aumenta la cantidad de liberación rápida, que es una función de las velocidades de hidratación de la HPMC. Este menor nivel de hidratación del polímero permite la liberación del IFA antes de que se desarrolle la matriz de gel.

20 Los factores del procedimiento tuvieron el efecto más espectacular sobre la liberación rápida. Los procedimientos en seco tenían menores niveles de liberación rápida frente a la granulación en húmedo. Estos resultados sugieren que las etapas de hidratación/deshidratación del procedimiento de granulación en húmedo aumentan la cantidad de liberación rápida.

Conclusiones: Esta serie de prototipos de alta carga de fármaco BCS de Clase II mostró que la liberación rápida puede minimizarse usando mayores niveles de HPMC, seleccionando calidades de polímero de menor viscosidad y usando procedimientos de procesamiento en seco.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de dosis sólida que comprende ibuprofeno como ingrediente farmacéuticamente activo e hidroxipropilmetilcelulosa como agente de liberación controlada presente en una cantidad del 20 o el 25 % en peso de la composición final en la que la viscosidad aparente del agente de liberación controlada es de 0,1 Pa·s y en la que se procesa el ibuprofeno mediante granulación húmeda.
2. Una composición de dosis sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende además celulosa microcristalina.

Figura 1: Resumen de resultados que comparan la liberación de IFA y la viscosidad aparente de la composición en composiciones procesadas con procedimientos de granulación en húmedo, compactación con rodillo y compresión directa

















