



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 979**

51 Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06813925 .2**

96 Fecha de presentación : **29.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1919454**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Granulado molido seco y métodos.**

30 Prioridad: **30.08.2005 US 712580 P**
21.08.2006 US 507240

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2010

73 Titular/es: **CIMA LABS Inc.**
10000 Valley View Road
Eden Prairie, Minnesota 55344-9361, US

72 Inventor/es: **Chastain, Sara, J.;**
Habib, Walid y
Moe, Derek

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 339 979 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

Granulado molido seco y métodos.

5 **Antecedentes de la invención**

Una manera tradicionalmente conocida de enmascarar el sabor implica reducir la superficie. Esto puede realizarse de diversos modos, uno de los cuales implica aumentar el tamaño global de partícula. Existen numerosas técnicas conocidas para aumentar la superficie y una de las mismas consiste en aplicar una capa de un ingrediente farmacéutico activo ("API") sobre la superficie de una esfera o bolita de azúcar. Sin embargo, no todos los materiales pueden aplicarse de este modo, y en algunos casos, ello no puede proporcionar propiedades apropiadas.

Otra técnica que puede utilizarse es la granulación. La granulación comprende generalmente técnicas húmedas o secas, la más antigua y quizás más común de las cuales es la granulación húmeda. En la granulación húmeda, se mezclan diversos materiales junto con un aglomerante y/o un líquido de granulación, uno de los cuales o ambos actúa(n) para pegar entre sí las partículas más pequeñas formando aglomerados o gránulos. Los gránulos pueden secarse y utilizarse para formar tabletas, cápsulas u otras formas de dosificación.

Hasta cierto punto, el grado de aumento del tamaño de partícula y la distribución de tamaños de partícula resultante del granulado húmedo depende del tipo de dispositivo que se utilice y sus ajustes (tales como, por ejemplo, la velocidad del impulsor y la velocidad de la cuchilla), el volumen de material utilizado, la porción relativa de ingredientes húmedos y secos y su carácter, la cantidad de tiempo que el material se trabaja en el granulador y análogos. Por supuesto, dependiendo de lo anterior, es también posible que el granulado húmedo resultante pueda tener el mismo tamaño medio de partícula, o un tamaño medio de partícula menor aún. Sin embargo, por regla general, la granulación húmeda es una técnica que tiene por objeto aumentar el tamaño de partícula y, en el contexto del enmascaramiento de sabores, reducir la superficie.

La granulación húmeda puede ser difícil de controlar con precisión de lote a lote y puede ser difícil obtener, por granulación húmeda, un tamaño medio de partícula deseable (generalmente inferior a aproximadamente 500 micrómetros) y una distribución adecuada de tamaños de partícula.

El ajuste en el tamaño de partícula de un granulado puede obtenerse por varias técnicas que incluyen, pero sin carácter limitante, las conocidas colectivamente como "molienda". La molienda puede reducir el tamaño medio de partícula. Sin embargo, esto aumenta la superficie y por consiguiente las técnicas (granulación y molienda) deben contrapesarse a menudo. Además, la molienda tiende a aumentar o ensanchar la distribución de tamaños de partícula y en particular puede aumentar el número de partículas pequeñas o "finos" en el granulado molido resultante. Estos "finos" (partículas cuyo tamaño de partícula y/o cuya forma global no son lo bastante grandes para prevenir que las mismas pasen a través de un tamiz de 105 micrómetros (malla 140)) pueden tener efectos perjudiciales en términos de, por ejemplo, la aplicación de un recubrimiento enmascarador del sabor. Los finos se comportarán en la mayoría de los aparatos de recubrimiento muy distintamente que las partículas más gruesas y la adaptación de ambos puede constituir un reto. Además, los finos pueden afectar negativamente al flujo, así como a la compresibilidad y el sabor.

El intento de obtener un tamaño medio de partícula relativamente pequeño y una distribución estrecha de tamaños de partícula durante la molienda, requiere generalmente el uso de un tamiz pequeño (un tamiz que tenga aberturas relativamente pequeñas) y tales tamices, incluso cuando se aplica vacío, pueden atascarse cuando el granulado está húmedo. El uso de tamices mayores y, por ejemplo, vacío, puede aumentar la capacidad de producción. No obstante, puede ser difícil obtener tamaños medios de partícula menores, con distribuciones deseables de tamaño de partícula.

Así pues, el problema - cómo obtener un tamaño medio de partícula relativamente pequeño con una distribución estrecha de tamaños de partícula y un contenido relativamente reducido de finos, no parece resolverse por la molienda húmeda ni por la seca. La presente invención aborda al menos algunas de las desventajas descritas.

55 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la presente invención incluye un método de producción de un granulado húmedo que tiene una distribución deseable de tamaños de partícula, que comprende los pasos de: secar un granulado húmedo ("WG") que tiene un contenido inicial de humedad y que comprende a menudo al menos un ingrediente farmacéutico activo ("API"), hasta un primer contenido relativo de humedad predeterminado para formar un granulado húmedo parcialmente seco ("PDWG"); moler el granulado húmedo parcialmente secado para obtener un granulado húmedo parcialmente secado molido (al que se hace referencia también en esta memoria como "granulado húmedo molido"; "granulado molido" o "MWG") que tiene un tamaño medio de partícula y/o una distribución de tamaños de partícula predeterminados; y secar el granulado húmedo molido y parcialmente secado para producir un granulado secado húmedo final ("FDWG").

En una realización, el primer contenido de humedad relativa es al menos aproximadamente 30% menor que el contenido de humedad inicial del granulado húmedo.

ES 2 339 979 T3

En otra realización, el granulado secado húmedo final tiene un tamaño medio de partícula comprendido entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 40% de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula inferior a 105 micrómetros en peso obtenido por tamizado (sic).

- 5 En otra realización adicional, el primer contenido de humedad relativa predeterminado es aproximadamente 30% menor que el contenido de humedad inicial y el tamaño medio de partícula está comprendido entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micrómetros.

- 10 En otra realización, el granulado húmedo comprende adicionalmente al menos un excipiente que puede ser, sin limitación, un aglomerante, desintegrante, carga, par efervescente, material controlador de la liberación o materiales enmascaradores del sabor.

En otra realización adicional, el método comprende además recubrir el granulado secado húmedo final.

- 15 En una realización, el recubrimiento es un recubrimiento enmascarador del sabor.

Se contempla también el granulado secado húmedo final producido de acuerdo con cualquiera de los pasos de proceso combinados, recubierto o no.

- 20 En particular, un aspecto de la invención es un granulado secado húmedo que comprende: al menos un granulado de ingrediente farmacéuticamente activo ("API") y al menos un excipiente, teniendo el granulado secado húmedo un tamaño medio de partícula comprendido entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros y tal que no más de aproximadamente 40% de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula inferior a 105 micrómetros. Otro aspecto de la invención es un granulado secado húmedo que comprende: al menos un granulado de ingrediente farmacéuticamente activo y al menos un excipiente, teniendo el granulado secado húmedo un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 35% de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula inferior a 105 micrómetros. En otro aspecto adicional, la invención es un granulado secado húmedo que comprende: al menos un granulado de ingrediente farmacéuticamente activo y al menos un excipiente, teniendo el granulado secado húmedo un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micrómetros y tal que no más de aproximadamente el 30% de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula inferior a 105 micrómetros.

- 30 El granulado secado húmedo puede comprender adicionalmente al menos un recubrimiento, que puede ser un recubrimiento enmascarador del sabor, un recubrimiento barrera de humedad o un recubrimiento de liberación controlada.

- 35 En una realización, el molino utilizado de acuerdo con la presente invención es un "molino de tamiz". En otra realización, los procesos de la invención incluyen el paso de esferonizar el granulado húmedo parcialmente secado antes de obtener el granulado secado húmedo final.

- 40 En otra realización adicional, se producen granulados que no incluyen un API. Estos granulados pueden utilizarse en la producción de formas de dosificación y se contemplan tanto los métodos como los granulados resultantes que no contienen API.

Descripción detallada

- 45 Si bien la especificación concluye con las reivindicaciones que apuntan particularmente y que reivindican claramente la invención, se cree que la presente invención se comprenderá mejor a partir de la descripción siguiente. Todos los porcentajes y relaciones utilizados en esta memoria se expresan en peso referido a la composición total, y todas las medidas se realizan a 25°C y a la presión normal a no ser que se designe otra cosa. Todas las temperaturas están en grados Celsius a no ser que se especifique otra cosa. La presente invención puede comprender (indefinidamente) o estar constituida esencialmente por los componentes de la presente invención así como otros ingredientes o elementos descritos en esta memoria. Como se utiliza en esta memoria, "que comprende" significa los elementos citados, o su equivalente en estructura o función, más cualquier otro u otros elementos que no se indiquen. Los términos "que tiene" y "que incluye" deben interpretarse también como indefinidos a no ser que el contexto sugiera otra cosa. Como se utiliza en esta memoria, "constituida esencialmente por" significa que la invención puede incluir ingredientes además de los citados en la reivindicación, pero únicamente si los ingredientes adicionales no alteran materialmente las características básicas y novedosas de la invención reivindicada. Preferiblemente, tales aditivos no estarán presentes en absoluto o lo estarán sólo en cantidades traza. Sin embargo, puede ser posible incluir hasta aproximadamente 10% en peso de materiales que podrían alterar materialmente las características básicas y novedosas de la invención con tal que la utilidad de los compuestos (en oposición al grado de utilidad) se mantenga. Todos los intervalos indicados en esta memoria incluyen los puntos extremos, con inclusión de los que citan un intervalo "entre" dos valores. Términos tales como "aproximadamente", "generalmente", "sustancialmente", y análogos deben interpretarse como modificadores de un término o valor de tal modo que el mismo no es una cifra absoluta, pero no se cita en la técnica anterior. Dichos términos vendrán definidos por las circunstancias y los términos que modifican las mismas tal como dichos términos son entendidos por las personas con experiencia en la técnica. Éstos incluyen, por lo menos, el grado de error experimental esperado, el error de la técnica y el error del instrumento para una técnica dada utilizada para medir un valor.

El proceso de la invención comienza por actuar sobre un granulado húmedo. Un granulado húmedo de acuerdo con la presente invención significa un material que se ha granulado utilizando un aglomerante y/o un líquido de granulación que puede ser agua, un disolvente, o una mezcla de ambos. Y si bien el proceso se describirá a menudo en esta memoria en términos de humedad o agua (tal como en las referencias a “contenido de humedad”) se apreciará

que tales referencias son intercambiables con disolvente y líquido cuando el contexto lo permite.

Existen muchos dispositivos de granulación y técnicas de granulación bien conocidos y puede emplearse cualquiera o la totalidad de los mismos. De hecho, el término granulado húmedo puede abarcar también un material granulado seco que se humedece subsiguientemente. La granulación húmeda puede implicar varios parámetros de proceso que incluyen la velocidad del impulsor, la velocidad de la cuchilla, y el periodo de tiempo durante el cual puede procesarse el granulado húmedo (medido por par de torsión, carga o tiempo), el tipo, la fuente y la cantidad de líquido de granulación tal como agua, alcohol u otro disolvente o mezclas de co-disolventes, la naturaleza y cantidad del API a utilizar, así como su solubilidad con el líquido de granulación y cualquiera otros ingredientes líquidos o sólidos que puedan formar parte del granulado húmedo y sus porcentajes relativos. Dichos otros materiales incluyen, sin limitación, otros APIs, cargas, aglomerantes y desintegrantes así como materiales tales como ciertos tipos de celulosa microcristalina que pueden actuar a la vez como aglomerante y desintegrante. La naturaleza y tipo de la forma de dosificación acabada puede jugar también un papel en la selección de ingredientes y parámetros de granulación. Los líquidos de granulación que pueden utilizarse incluyen líquidos de granulación no acuosos definidos como un disolvente orgánico que contiene 25% o menos, en volumen, de agua o líquidos de granulación acuosos definidos como un líquido de granulación que comprende más de 25% de agua y menos de 75% de uno o más disolventes orgánicos adecuados.

Los granulados pueden incluir también aglomerantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, cargas, y vehículos. Los excipientes pueden ser higroscópicos o no higroscópicos. Estos mismos materiales pueden utilizarse también a menudo como excipientes en la producción de formas de dosificación cuando se mezclan con un granulado como se describe en esta memoria. Los aglomerantes incluyen, pero sin carácter limitante: almidón (con inclusión de almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (con inclusión de sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilén-glicol, ceras, y gomas naturales y sintéticas (v.g., goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (con inclusión de hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, metil-celulosa, hidroxietyl-celulosa, y análogos).

Diluyentes o cargas incluyen, pero sin carácter limitante, lactosa monohidratada o anhidra secada por pulverización, sacarosa, dextrosa, manitol, alcoholes-azúcar, sorbitol, almidón, celulosa (v.g., celulosa microcristalina), fosfato de calcio dibásico dihidratado o anhidro, fosfato tricálcico, maltodextrinas, carbonato de calcio, sulfato de calcio y otros.

Los desintegrantes incluyen, pero sin carácter limitante, almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados. Polivinil-pirrolidona reticulada (PVP-XL), almidón-glicolato de sodio y croscarmelosa sódica, y agentes efervescentes. Los agentes efervescentes incluyen, pero sin carácter limitante: las fuentes ácidas o ácidos pueden ser cualesquiera que sean seguras para el consumo humano y pueden incluir generalmente ácidos alimentarios, anhídridos de ácido y sales de ácidos. Los ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, y ácido succínico, etc. Pueden utilizarse también los anhídridos de ácido y ácidos (sic) de los ácidos arriba descritos (sic). Las sales ácidas pueden incluir sales de sodio, dihidrogenofosfato, dihidrogenopirofosfato disódico, sales citrato ácidas y sulfito ácido de sodio. Las fuentes de carbonatos incluyen sales sólidas secas de carbonato y bicarbonato tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, glicina-carbonato de sodio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y carbonato de calcio amorfo.

Si se desea, el granulado puede contener también cantidades menores de sustancias no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y análogos, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, lauril-sulfato de sodio, dioctil-sulfosuccinato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilén-sorbitán, colorantes, y lubricantes.

Para los propósitos presentes, sin embargo, quizás el parámetro más inmediatamente importante de interés para el granulado húmedo es su contenido de humedad inicial. “Contenido de humedad inicial” (“contenido inicial de disolvente” en el caso de un disolvente no acuoso y “contenido de líquido inicial” cuando se utilizan disolventes acuosos mixtos, todos los cuales se emplean sinónimamente en esta memoria) hace referencia al contenido de humedad del granulado inmediatamente después de la granulación. Este número puede determinarse, tal como inmediatamente antes de la molienda, o puede calcularse basado en, por ejemplo, la proporción relativa de materiales húmedos y secos. Para el propósito de la presente invención, sin embargo, el contenido de humedad inicial estará basado en un cálculo teórico de la cantidad de líquido de granulación añadida para crear el granulado húmedo con relación a la proporción de ingredientes secos.

El contenido inicial de humedad puede variar significativamente dependiendo del tipo de granulado, el grado de materiales líquidos añadidos, y factores análogos. De hecho, el granulado húmedo resultante puede ser incluso una pasta sin partículas/gránulos discretos. Se apreciará que la reducción en el contenido de humedad de acuerdo con la presente invención está basada en el contenido de humedad inicial, no en un contenido de humedad absoluto. Así, una reducción se mide siempre como un porcentaje de la cantidad de humedad inicial más bien que como la cantidad de

humedad real en el granulado *per se*. Sin embargo, se apreciará que si el contenido de humedad del granulado húmedo que sale del paso de granulación es demasiado bajo, el mismo se comportará esencialmente como un granulado seco con los problemas concomitantes discutidos anteriormente.

- 5 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el granulado húmedo se seca parcialmente. Específicamente, el granulado húmedo se seca hasta un primer contenido de humedad relativa predeterminado a fin de producir un granulado húmedo parcialmente seco o "PDWG".

- 10 El "primer contenido de humedad relativa predeterminado" es el contenido de humedad del granulado húmedo después de al menos un primer paso de secado, y es un nivel que se calcula previamente para un contenido o intervalo de humedad diana deseado. Como se ha indicado anteriormente, este contenido de humedad se mide como una reducción en el contenido de humedad inicial total y no como función del contenido global de humedad del granulado. Este puede calcularse basado en una reducción de peso, pérdida por secado, Karl Fischer u otras técnicas conocidas. Se utilizó un Analizador de Humedad Mettler Toledo HR-73 para las determinaciones de contenido de humedad utilizando
15 un programa por defecto proporcionado por el fabricante. Sin embargo, pueden utilizarse otros dispositivos y técnicas.

- El primer contenido de humedad relativa predeterminado de acuerdo con la presente invención proporciona un material que está todavía húmedo, *v.g.*, no se ha secado por completo. Además, aquél puede proporcionar un material que es deseable en términos de susceptibilidad de trabajo. Específicamente, cuando el granulado húmedo parcialmente
20 secado se muele finalmente, el mismo está suficientemente seco para pasar a través de un tamiz relativamente pequeño necesario para obtener el tamaño medio de partícula y la distribución de tamaños de partícula deseados sin atascarse como un material seco, y no generará sin embargo finos excesivos, una distribución de tamaños de partícula indeseable o atascamiento del tamiz impidiendo la molienda como puede hacerlo un granulado húmedo esencialmente sin secar.

- 25 En una realización, el primer contenido de humedad relativa predeterminado es al menos aproximadamente 30% menor que el contenido de humedad inicial del granulado húmedo. Es decir, el contenido de humedad del PDWG es al menos aproximadamente 30% menor que el contenido de humedad inicial del granulado húmedo.

- En una realización, el primer contenido de humedad relativa predeterminado está comprendido entre aproxima-
30 damente 30% y aproximadamente 85% menor que el contenido de humedad inicial del granulado húmedo. En otra realización, el PDWG tiene un primer contenido de humedad relativa predeterminado que está comprendido entre aproximadamente 40 y aproximadamente 80% menor que el contenido de humedad inicial del granulado húmedo. En otra realización adicional, el PDWG tiene un primer contenido de humedad relativa predeterminado que está comprendido entre aproximadamente 50 y aproximadamente 80% menor que el contenido de humedad inicial del granulado
35 húmedo. En otra realización adicional, el PDWG tiene un primer contenido de humedad relativa predeterminado que está comprendido entre aproximadamente 60% y aproximadamente 75% comparado con el contenido de humedad inicial del granulado húmedo.

- El granulado húmedo parcialmente secado que tiene su primer contenido de humedad relativa predeterminado
40 puede utilizarse inmediatamente o puede guardarse antes de los pasos de proceso subsiguientes. Por regla general, el mismo se guardará de una manera que retarde una pérdida de humedad adicional significativa.

- Este primer paso de secado, que da como resultado un granulado húmedo parcialmente secado, puede emprenderse utilizando cualquier tecnología de secado. Éstas incluyen, sin limitación, aire forzado, secado del material al aire
45 ambiente, secado del material en hornos o platos o bandejas, hornos de convección, hornos de aire forzado, secado en tambor, secador infrarrojo o de microondas, secado en un granulador provisto de camisa, secado utilizando vacío o en lecho fluidizado. Obsérvese, que "predeterminado" puede significar en este contexto una diana específica establecida. Dicho término puede también, particularmente en escenarios de investigación, ser una cantidad no especificada que no alcanza un secado sustancialmente completo como se expone en esta memoria. Es posible también utilizar pasos y/o
50 aparatos múltiples de secado a fin de alcanzar el primer contenido de humedad relativa predeterminado. En un ejemplo no limitante, se puede emplear un aparato de secado particular a fin de obtener un contenido de humedad reducido que es una aproximación de la diana y permitir que el material en cuestión se seque al aire libre o por cualquier otro dispositivo o técnica a fin de obtener el primer contenido de humedad relativa predeterminado deseado.

- 55 Después del primer paso de secado parcial (que, como se ha indicado arriba, puede estar constituido por pasos múltiples), se muele al menos una porción del PDWG con un primer contenido de humedad relativa predeterminado. Por al menos una porción, se entiende que no tiene que molerse todo el PDWG - el resto se deja aparte y a menudo se recombina finalmente con el PDWG molido. Por ejemplo, en una realización en la que el granulado húmedo incluye fexofenadina, el PDWG se tamizó primeramente a través de un tamiz de malla 30 (590 micrómetros) y malla 40 (420 micrómetros). Aquellas partículas que pasan a través del tamiz de malla 40 se separan y se dejan aparte. Aquellas
60 partículas que son retenidas en tamiz de malla 40 y, en este caso, las que son retenidas en el tamiz de malla 30, se muelen como se ha descrito en esta memoria. Estas dos fracciones, y de hecho cualesquiera otras, pueden molerse y secarse juntas o por separado. Después de la molienda, las mismas se recombinan con el granulado que pasó a través del tamiz de malla 40 y se inicia el segundo paso de secado.

- 65 Estas dos porciones podrían secarse también por separado y recombinarse o, utilizarse de modo totalmente separado. En el último caso únicamente, es el tamaño medio de partícula de los materiales molidos y la distribución

ES 2 339 979 T3

de tamaños de partícula de dicha fracción lo que se considera para los propósitos de la invención. Cuando las dos fracciones se recombinan, se considera el tamaño medio de partícula y la distribución de los materiales molidos y no molidos recombinados.

5 En lotes múltiples con este activo, el tamaño medio de partícula antes del recubrimiento estaba comprendido entre aproximadamente 196 y aproximadamente 279 micrómetros tal como se mide por tamizado basado en una determinación en peso utilizando los tamices siguientes: mallas 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 y el plato. En estos casos, no más de aproximadamente 35% en peso pasaría a través de un tamiz de 105 micrómetros.

10 Los procesos de acuerdo con la presente invención se han utilizado también en conexión con la producción de tabletas que contienen gránulos que contienen desloratadina. El granulado producido con este activo no se dividió como se ha descrito previamente. En lugar de ello, se molió sustancialmente el granulado entero y se secó subsiguientemente como un todo. Las medidas de tamaño medio o promedio de partícula basadas en el granulado secado final están comprendidas entre aproximadamente 220 y aproximadamente 250 micrómetros como se determina utilizando
15 los tamices siguientes: tamices de mallas 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 100, 120 y un plato. No es esencial que este número de estos tamices exactos se utilice en conexión con las determinaciones de tamaño medio de partícula y/o distribución del tamaño de partícula para cualquier activo particular. Lo anterior son meramente sugerencias. Puede utilizarse cualquier número y tipo de tamices que proporcionen un número medio o promedio suficientemente exacto. Pueden utilizarse también otras técnicas automatizadas.

20 Esta es una técnica particularmente útil para utilizar cuando, por ejemplo, se producen granulados relativamente más blandos. En el ejemplo anterior, si el granulado húmedo retenido en los tamices de mallas 30 y 40 se secura completamente, y se moliera, el número de finos aumentaría significativamente. Aun cuando este material se añadiera a las partículas que habrían pasado a través de ambos tamices de mallas 30 y 40, el tamaño medio de partícula resultante se vería afectado y el número de finos podría exceder de 40, o incluso 50% en peso. Y la molienda de las partículas más pequeñas, aún cuando se realizara únicamente sobre granulados parcialmente secados, podría afectar también desfavorablemente al tamaño de partícula y la distribución. Es posible reducir el número de finos y alterar el tamaño medio de partícula eliminando una fracción tamizada de material. Sin embargo, ello puede afectar seriamente al rendimiento. En una realización, el uso de la presente invención limita la necesidad de desechar una porción del
25 granulado e incluso más preferiblemente, se desecha intencionalmente no más de aproximadamente el 10% (aunque puede haber pérdidas adicionales debido a problemas de procesamiento normales).

Después del primer paso de secado parcial (que, como se ha indicado arriba, puede estar constituido por pasos múltiples), se muele al menos una porción de, y con preferencia sustancialmente la totalidad del PDWG con un primer
35 contenido de humedad relativa predeterminado. Como se ha indicado previamente, para dicha porción del PDWG que se muele, la molienda puede reducir el tamaño de partícula y contribuir a obtener la distribución de tamaños de partícula y el tamaño medio de partícula deseados. Sin embargo, el proceso se ha restringido generalmente a materiales secos, especialmente cuando es deseable obtener tamaños medios de partícula relativamente pequeños.

40 Los molinos que pueden utilizarse incluyen, sin limitación, molinos de impacto tales como molinos de martillos con barrido de aire (Alpine, Bepex, Sturtevant); molinos de martillos convencionales (Alpine, Fitzpatrick, Fluid Air, Mikro, Rietz, Stokes-Merrill); molinos de husillos/discos (Alpine, Kemutec, Sturtevant); and molinos de jaula (Stedman); molinos cortadores (Alpine, Fitzpatrick, Urschel); y molinos de tamiz tales como molinos de impulsor rotativo (Bepex, Fitzpatrick, Fluid Air, Jetpharma, Kemutec, Quadro), molinos Stokes-Merrill y Zanchetta; molinos de tamiz rotativo (Glatt); y molinos de barras oscilantes (Bepex, Frewitt, Jackson-Crockatt, Stokes-Merrill, Vector). Cualquier otro tipo de molino y técnica de molienda puede utilizarse también para obtener el tamaño de partícula, la distribución de tamaños de partícula y el contenido de finos deseados. Sin embargo, por muchas razones, con inclusión de las descritas en esta memoria, puede preferirse un molino FitzMill u otro dispositivo que emplee un tamiz.

50 Cuando se muele el granulado húmedo parcialmente seco de acuerdo con la presente invención, existen diversas variables que deben considerarse. Estas incluyen el volumen y la producción del material, la aplicación o no de un vacío, la configuración del molino, el calibre del tamiz utilizado (en caso apropiado), el número de barras o cuchillas utilizadas y su disposición, así como la velocidad del molino y la holgura entre el impulsor y el tamiz. Muchos de los parámetros utilizados en la molienda variarán dependiendo del tipo de molino utilizado y el material a moler. Sin embargo, en general, y como ilustración de los tipos de condiciones utilizados, un molino basado en impulsor tal como un FitzMill utilizará una velocidad de impulsor de al menos aproximadamente 1000 RPM, más preferiblemente 1000-5.000 RPM, y muy preferiblemente 2500-3000 RPM. Los tamices utilizados pueden estar comprendidos entre aproximadamente la malla 20 (840 micrómetros) y aproximadamente la malla 140 (105 micrómetros), con tal que se alcancen el tamaño de partícula y la distribución de tamaños de partícula de la presente invención. Son también
60 particularmente importantes el tamaño medio de partícula y la distribución de tamaños de partícula que se desean, los cuales pueden medirse en muchos puntos a lo largo del proceso, pero generalmente se miden una vez completado el paso de secado final. Se contempla cualquier combinación de dispositivo de molienda, velocidad y configuración que puedan proporcionar los granulados de la presente invención con distribución de tamaños de partícula y tamaño medio de partícula deseados. Deseable en términos de tamaño medio de partícula significa que el tamaño medio de partícula estará comprendido por regla general entre aproximadamente 150 y 600 micrómetros, más preferiblemente entre 175 y 600 micrómetros y de modo muy preferible entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micrómetros, conociéndose perfectamente que la mayoría de las técnicas de granulación serían incapaces de proporcionar un tamaño medio de partícula comprendido dentro de la mayor parte de este intervalo sin la creación de una cantidad excesiva

de finos y una distribución desventajosa de tamaños de partícula. Un contenido excesivo de finos como se utiliza en esta memoria es una medida de la distribución de tamaños de partícula y se refiere por regla general a un número de partículas finas (aquellas que pasan a través de un tamiz de 105 micrómetros) que excede de aproximadamente 40%, más preferiblemente 35% y aún más preferiblemente 30% en peso tal como se mide por tamizado.

Si bien puede utilizarse cualquier dispositivo de molienda que pueda proporcionar las ventajas de tamaño de partícula y distribución de tamaños de partícula de acuerdo con la presente invención, puede ser particularmente ventajoso el uso de un FitzMill u otro equipo que contenga tamiz. Sin desear quedar ligados por ninguna teoría de operación particular, se cree que el tamiz utilizado en un FitzMill puede actuar como un extrusor. Los materiales todavía húmedos en el molino son mucho más maleables que un material seco o sustancialmente seco, y se cree que el hecho de forzar el material a través del tamiz u otra estructura similar puede comenzar el proceso conocido como esferonización. La esferonización es un término utilizado en la industria farmacéutica para procesar material granulado o particulado en una forma más esférica facilitando con ello sus propiedades útiles; particularmente sus propiedades de manipulación y formulación de las formas de dosificación. Un molino en este contexto (al que se hace referencia colectivamente en esta memoria como un “molino de tamiz”) que emplea un tamiz u otro dispositivo que puede funcionar para extruir el PDWG o puede utilizarse en combinación con un tamiz situado inmediatamente aguas abajo, es una realización preferida, y resulta sorprendente que el uso de tales molinos de tamiz facilita la esferonización.

Es sorprendente también que por el uso de la presente invención, es posible conseguir una molienda eficaz aun cuando el granulado a moler se mantiene húmedo. Se ha determinado, sin embargo, que salvo que el contenido inicial de humedad se reduzca hasta un primer contenido de humedad predeterminado que es al menos aproximadamente 30% menor que el contenido de humedad inicial, la molienda puede ser insatisfactoria en el sentido de que puede ser no procesable a través del tamiz y/o puede crear demasiados finos y proporcionar un tamaño medio de partícula y/o una distribución de tamaños de partícula indeseable.

La molienda puede realizarse al aire libre, en un entorno inerte, o a vacío.

Una vez que ha finalizado la molienda, el granulado húmedo parcialmente secado y ahora molido (al que se hace referencia también como el granulado húmedo molido, granulado molido, o “MWG”) se seca adicionalmente. En realidad, el proceso de secado puede comenzar durante la molienda. Por ejemplo, cuando se aplica vacío, este proceso puede desecar adicionalmente el material efectuando así un secado ulterior. Sin embargo, el paso de secado del granulado húmedo molido parcialmente seco a fin de producir un granulado secado final (“FDWG”) tiene por objeto eliminar una humedad suficiente del granulado molido húmedo para producir un granulado húmedo seco final que tiene el contenido de humedad final diana deseado. Esto no significa que el FDWG deba estar totalmente seco o que el mismo no pueda absorber y/o no absorba agua subsiguientemente. Los materiales utilizados en la industria farmacéutica pueden ser higroscópicos y pueden atraer agua una vez que se ha completado una operación de secado, dependiendo del almacenamiento y otras consideraciones. Así, el granulado secado húmedo final no precisa estar completamente seco sino sólo “sustancialmente seco”. Sustancialmente seco de acuerdo con la presente invención significa que el contenido de humedad del granulado secado húmedo final se ha reducido hasta un segundo nivel predeterminado y deseable, por lo general de aproximadamente 15% basado en el contenido de humedad inicial, o menos. Este nivel de humedad final es preferiblemente estable en el empaquetamiento normal en condiciones normales.

Este segundo paso de secado puede realizarse de cualquiera de las maneras que se han descrito previamente para el primer paso de secado. El material puede dejarse secar al aire, puede desecarse utilizando desecantes normales, secarse en un horno, secarse a vacío o secarse en un lecho fluidizado. El secado puede realizarse en uno o más dispositivos, y/o en uno o más pasos.

Tanto el primer contenido de humedad relativa predeterminado como el contenido de humedad final pueden determinarse como se ha descrito previamente.

En una realización particular preferida de acuerdo con la presente invención, se utilizan dispositivos de molienda y/o secado que facilitan la esferonización. Este concepto ha sido ya expuesto brevemente en el contexto de la molienda, donde se describió que podría ser deseable el uso de un “molino de tamiz”. Sin embargo, se ha encontrado que la esferonización puede facilitarse ulteriormente durante el segundo paso o paso de secado final. El granulado húmedo parcialmente secado que se ha molido ahora, y en particular a través de un molino de tamiz, puede transferirse directamente a, por ejemplo, un dispositivo de secado en lecho fluidizado. El material todavía parcialmente húmedo entra en el lecho fluidizado y se hace circular a través del mismo, tanto por la acción de carga adicional como por el uso del aire y vacío que se utilizan en el interior del lecho. De acuerdo con ello, puede ser necesario o deseable mantener el material en el lecho fluidizado durante un periodo de tiempo que es mayor que el óptimo para el secado pero que realiza tanto el nivel de secado apropiado como la esferonización. A este fin, puede ser deseable retirar las partículas esferonizadas del lecho fluidizado antes que las mismas se sequen completamente, dejando que el secado continúe por otras técnicas. La esferonización puede determinarse al menos subjetivamente por análisis al microscopio comparando el material inmediatamente después de la molienda con el material que se ha procesado ulteriormente como se describe en esta memoria.

Dado que puede utilizarse un lecho fluidizado para ambos pasos de secado inicial y secado final, puede ser deseable utilizar el mismo lecho fluidizado para ambos pasos de secado, lo que hace posible un procesamiento más eficiente.

Se ha descubierto también que la esferonización puede verse influida ulteriormente por la manera en que el granulado molido parcialmente seco se transfiere del molino al aparato de secado final. En una realización particularmente preferida, esta transferencia ocurre dinámicamente y con preferencia de manera continua durante la molienda mediante el uso de una tubería de vacío. Se ha encontrado que en el interior de la manguera de vacío propiamente dicha, el granulado húmedo molido todavía mojado se esferoniza aún más. Sin pretender quedar ligados por ninguna teoría particular de operación, se cree que a medida que el granulado húmedo molido es aspirado a través de la tubería de vacío, el mismo se ve obligado a ponerse en contacto con la pared interior de la tubería, que es una superficie curva, y que la rodadura a lo largo de dicha superficie curva facilita adicionalmente la esferonización.

De hecho, en una realización, la tubería de transferencia puede servir como el dispositivo de esferonización y el secado final puede no verse implicado en la esferonización. Así, después de la molienda, el granulado húmedo parcialmente secado puede transferirse a una manguera, preferiblemente una manguera de vacío, que tiene dimensiones suficientes de longitud y diámetro interior a fin de esferonizar el granulado húmedo parcialmente secado. Una vez que el granulado húmedo parcialmente secado y esferonizado sale de la manguera de transferencia, el mismo podría vaciarse en platos para un paso de secado estático final en un horno. Este último paso de secado no aumentará la esferonización.

Preferiblemente, la tubería de vacío utilizado para este tipo de transferencia tiende a facilitar la esferonización y tiene un diámetro interior comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 pulgadas (2,5-15 cm) y tiene una longitud comprendida entre aproximadamente 4 y aproximadamente 100 pies (1,2-30,5 m). Se apreciará que el grado de vacío aplicado, la longitud de la tubería y su diámetro interior son todos ellos interdependientes y pueden depender de otros factores, que incluyen el tamaño del lote, el tipo de equipo utilizado, etcétera. Pueden ser necesarios menos vacío, tuberías de menor diámetro interior y tubería más corta para la producción de lotes en escala piloto comparados con el equipo en escala de producción. Además, si bien se ha indicado que la longitud de la tubería que acaba de describirse puede ser incluso mayor que 100 pies (30,5 m), se apreciará que el límite superior carece realmente de importancia con tal que el mismo sea suficientemente largo para permitir la interacción con el equipo apropiado, favorecer la esferonización y permitir un procesamiento eficiente. El grado de vacío utilizado puede variar significativamente dependiendo de varios factores, que incluyen el tipo de equipo, el tamaño del lote, el diámetro interior de la tubería, etcétera. En una realización particular, el vacío generado por el uso de una carga de ventilador de 105 caballos de potencia generada por un aparato de lecho fluidizado Magnacoater fabricado por aire fluido (sic) en el que se aspiró un lote desde una tubería de aprox. 6 pulgadas (15 cm) de diámetro interior de aproximadamente 15 pies (4,6 m) de longitud era más que adecuado para una transferencia eficiente y proporcionó ventajas adicionales en términos de esferonización. Un vacío equivalente al que podría ser generado por el mismo dispositivo con una carga de ventilador de aproximadamente 80 caballos de potencia sería también útil. Por supuesto, puede generarse un vacío por cualquier número de medios, y éste se ofrece únicamente a modo de ilustración.

Debe indicarse también que, además de o en lugar del uso de tubería de transferencia, pueden utilizarse aparatos de esferonización tradicional está comprendido entre la molienda y el paso de secado final para realizar la esferonización. Así, el granulado húmedo molido podría vaciarse en una bandeja de esferonización, u otro dispositivo, esferonizarse, y situarse después en un aparato de secado para secado subsiguiente.

Después del paso de secado subsiguiente, el granulado secado húmedo final debería tener un tamaño medio de partícula medido como se ha expuesto previamente comprendido entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros. De modo más preferible, el tamaño medio de partícula y el FDWG resultante tendrán (sic) un tamaño medio de partícula comprendido entre aproximadamente 175 y aproximadamente 600 micrómetros. De modo más preferiblemente, el granulado secado húmedo final tendrá un tamaño medio de partícula comprendido entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micrómetros. Éste se mide en peso basado en tamizado como se ha descrito previamente.

La distribución de tamaños de partícula del granulado secado húmedo final resultante puede caracterizarse generalmente expresando que da como resultado un material que tiene aproximadamente 40% de las partículas, o menos, en peso, que pasarán a través de un tamiz de 105 micrómetros. Aún más preferiblemente, el material debería tener no más de aproximadamente 30% de las partículas suficientemente pequeñas para pasar a través de un tamiz de 105 micrómetros. Sin embargo, ésta no es la única vía para caracterizar la distribución de tamaños de partícula de los materiales resultantes. De modo más preferible, no más de aproximadamente 35% de las partículas en peso tienen el tamaño de partícula suficientemente pequeño de tal manera que pasen a través de un tamiz de 105 micrómetros. Otra vía para describir una distribución ventajosa de tamaños de partícula de acuerdo con la presente invención es que no menos de aproximadamente 60% de las partículas (p/p) caigan dentro del 50% del tamaño medio de partícula al como se ha determinado. Muy preferiblemente, no más de 40% de las partículas serán suficientemente pequeñas para pasar a través del tamiz de 105 micrómetros y no menos de aproximadamente el 60% de las partículas, p/p, estarán dentro del 50% del tamaño medio de partícula.

Otro paso de procesamiento útil de acuerdo con la presente invención es el recubrimiento. El recubrimiento puede realizarse en el mismo lecho fluidizado que el secado y/o la esferonización, puede realizarse utilizando un segundo lecho fluidizado en comunicación con el primer lecho fluidizado (o por separado) o puede realizarse utilizando cualquier otro dispositivo y/o tecnología de recubrimiento disponible. El recubrimiento puede realizarse por varias razones, una de las cuales es el enmascaramiento del sabor. Sin embargo, el recubrimiento puede realizarse también para, por ejemplo, proporcionar una liberación controlada. Liberación controlada de acuerdo con la presente invención puede

significar una liberación rápida en el estómago (un perfil de liberación similar al que resultaría de la toma de la misma cantidad de ingredientes farmacéuticos activos como un polvo o material particulado sin recubrimiento) o rápidamente después de la entrada en la región apropiada de, por ejemplo, los intestinos (como en el caso de un recubrimiento entérico que se libera rápidamente una vez que se alcanza el ambiente de pH adecuado). La liberación controlada puede significar también un recubrimiento de liberación a tiempos que prolonga la liberación a lo largo de un periodo de tiempo. De hecho, puede ser posible proporcionar un recubrimiento entérico que no sólo retarda la liberación del ingrediente farmacéutico activo hasta que la forma de dosificación alcanza la porción deseada del intestino, sino que puede proporcionar también un periodo de liberación prolongado mientras atraviesa los intestinos.

Puede utilizarse cualquier técnica de recubrimiento adecuada y emplearse cualquier recubrimiento adecuado. Para el enmascaramiento del sabor, el recubrimiento puede realizarse como se describe en las Patentes U.S. Núms. 5.178.878 y 6.740.341. Para recubrimientos de liberación controlada, con inclusión de recubrimientos entéricos, puede utilizarse cualquier material de recubrimiento tal como los descritos en las Patentes U.S. Núms. 6.787.155; 6.635.680; 6.077.533; y 6.572.885.

Métodos de encapsulación o microencapsulación (métodos de recubrimiento) que pueden utilizarse incluyen, sin limitación, los descritos en Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Form: Tablets, Volumen 1, 2ª edición, Nueva York, 1989, en las páginas 372-376. Dicha descripción se incorpora por la presente por referencia en esta memoria. Un método expuesto en Lieberman es la técnica de separación de fases o coacervación que implica procesamiento de tres fases mutuamente inmiscibles, una de las cuales contiene el ingrediente farmacéutico, otra que contiene el material protector de recubrimiento y una tercera que contiene un vehículo líquido utilizado solamente en la fase de fabricación. Las tres fases se mezclan y la fase de material protector se deposita por absorción sobre la fase de ingrediente farmacéutico. Después de este paso, la fase de material protector se convierte en una forma sustancialmente sólida por reticulación o por eliminación del disolvente de esta fase. Alternativamente, la mixtura del ingrediente farmacéutico y la solución de polímero pueden mezclarse con una fase líquida inmiscible, y el disolvente puede eliminarse de esta fase. El paso de mezclado puede incluir emulsiónamiento de la fase que lleva el ingrediente farmacéutico y el material protector en la fase de líquido inmiscible. Materiales de recubrimiento barrera incluyen, sin limitación: celulosas modificadas tales como etil-celulosa, metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, polialquilen-glicoles, poli(óxidos de alquilen), azúcares y alcoholes-azúcar, ceras, lacas, compuestos acrílicos, etc. y mezclas de los mismos. Otros materiales de recubrimiento incluyen, sin limitación: agentes antiadherencia, cargas, plastificantes, agentes formadores de poros, agentes de brillo, colorantes, polimetacrilatos (v.g., productos Rohm Eudragit), etilcelulosas, celulosas, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, azúcares, alcoholes-azúcar, ceras, lacas, compuestos acrílicos y mezclas de los mismos.

Puede utilizarse también recubrimiento por pulverización en un aparato adecuado.

El material de recubrimiento puede incorporar polímeros tales como los utilizados convencionalmente en recubrimiento. Para este propósito se conocen una gran diversidad de polímeros. Puede emplearse cualquiera de tales materiales polímeros conocidos, utilizados hasta ahora en la producción de microcápsulas y partículas recubiertas. Entre éstos se encuentran materiales celulósicos tales como celulosa existente naturalmente y derivados de celulosa sintéticos; polímeros acrílicos y polímeros vinílicos. Otros polímeros adecuados incluyen materiales proteínicos tales como gelatina, polipéptidos y lacas y ceras naturales y sintéticas. Polímeros particularmente preferidos de materiales protectores incluyen etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y los materiales de resina acrílica vendidos bajo la marca comercial registrada EUDRAGIT por Rhone Pharma GmbH de Weiterstadt, Alemania.

Muchos de los polímeros de materiales de recubrimiento dispuestos anteriormente tienen una resistencia sustancial a la disolución en agua. Tales materiales insolubles en agua pueden utilizarse para fabricar granulados recubiertos de liberación controlada. Preferiblemente, sin embargo, en los casos en que el material de recubrimiento incorpora materiales insolubles en agua de esta naturaleza, el mismo incluye también otros ingredientes a fin de promover una liberación más rápida del API. Tales promotores de liberación incluyen polímeros solubles y, en particular, alcoholes polifuncionales tales como manitol, así como óxido de magnesio. Por ejemplo, el material acrílico del tipo conocido como EUDRAGIT® RL30-D, cuando se utiliza con coingredientes convencionales tales como metilcelulosa y estearato de magnesio tiende a proporcionar una liberación lenta, por regla general aproximadamente 50% o menos al cabo de 30 minutos. Sin embargo, un material de recubrimiento que incorpora el mismo material polímero en asociación con aproximadamente 2 a aproximadamente 4, y con preferencia aproximadamente 2,7 partes de manitol por parte de material EUDRAGIT sobre una base de sólidos, y que incorpora también aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2, y con preferencia aproximadamente 0,09 partes de óxido de magnesio por parte de sólidos EUDRAGIT proporciona un material protector con propiedades de liberación sustancialmente inmediatas. Mezclas de polímeros acrílicos tales como EUDRAGIT con alcoholes polifuncionales tales como manitol y, deseablemente, con óxidos de metales alcalinotérreos tales como óxido de magnesio proporcionan una liberación rápida del API. Tales mezclas no incluyen los plastificantes utilizados comúnmente con materiales protectores acrílicos. Los granulados recubiertos que utilizan dichas mezclas son normalmente susceptibles de liberación por masticación, pero sin embargo proporcionan propiedades excelentes de enmascaramiento del sabor en tabletas de acuerdo con esta invención.

El tipo de recubrimiento y la cantidad del material de recubrimiento utilizados variarán dependiendo, entre otras cosas, del tipo de material activo, el objetivo del recubrimiento (enmascaramiento del sabor, liberación controlada, etc.), el volumen de la forma de dosificación resultante, las propiedades que puede impartir el recubrimiento en términos de formulación de una forma de dosificación, y el tipo de material de recubrimiento utilizado. Sin embargo, por

ES 2 339 979 T3

regla general el recubrimiento se aplicará de tal manera que, globalmente, el aumento de peso del granulado secado húmedo final aumente desde aproximadamente 0,10 a aproximadamente 300% en peso, o con preferencia entre aproximadamente 1 y aproximadamente 200% en peso por capa. EUDRAGIT E-100 es particularmente preferido en una cantidad de 1-50%.

El granulado secado húmedo final, recubierto o no subsiguientemente, puede formularse luego en formas de dosificación del mismo modo que cualquier otro granulado húmedo o seco. El granulado puede utilizarse preferiblemente en un proceso de compresión directa en el cual el mismo se mezcla con otros excipientes de fabricación de tabletas tales como cargas, aglomerantes, desintegrantes, lubricantes, saborizantes, colorantes, mejoradores de la fluidez, y análogos en, por ejemplo, un mezclador en V y mezclarse durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar homogeneidad sustancial. El material puede comprimirse luego en tabletas. Alternativamente, el granulado, sea solo o con otros agentes o excipientes, puede introducirse en cápsulas o utilizarse en cualquier otra forma de dosificación apropiada.

Los APIs de acuerdo con la presente invención incluyen productos farmacéuticos, vitaminas, minerales, suplementos dietéticos y análogos. Productos farmacéuticos que pueden utilizarse incluyen, sin limitación, los descritos en Mantelle, Patente U.S. No. 5.234.957, y en particular, las columnas 18-21, y los mismos se incorporan en esta memoria por referencia. Clases de APIs incluyen:

Abortivos/Interceptivos

Inhibidores de la Ace

Agonista α -adrenérgico

Agonista β -adrenérgico

Bloqueante α -adrenérgico

Bloqueante β -adrenérgico

Eesteroide adrenocortical

Supresor adrenocortical

Hormona adrenocorticotrópica

Disuasorio del alcohol

Inhibidor de la aldosa-reductasa

Antagonista de aldosterona

Inhibidor de 5-alfa-reductasa

Antagonista del receptor Ampa

Anabólico

Analéptico

Analgésico (dental)

Analgésico (narcótico)

Analgésico (no narcótico)

Andrógeno

Anestésico (inhalación)

Analgésico (intravenoso)

Anestésico (local)

Inhibidor de la Enzima Convertidora de las Angiotensinas

Antagonista del Receptor de la Angiotensina II

ES 2 339 979 T3

	Anoréxico
	Antiácido
5	Antihelmíntico (cestodos)
	Antihelmíntico (nematodos)
	Antihelmíntico (esquistosoma)
10	Antihelmíntico (trematodos)
	Antiacné
15	Antialérgico
	Antialérgico (terapia de hiposensibilización)
	Antialérgico (nasal esteroidal)
20	Agente antialopecia
	Antiaméxico
25	Antiandrógeno
	Antianginal
	Antiarrítmico
30	Antiarterioesclerótico
	Antiartrítico/antirreumático
35	Antiasmático (no broncodilatador)
	Antiasmático (esteroidal, inhalante)
	Antibacteriano (antibióticos)
40	Antibacteriano (sintético)
	Antibacteriano (leprostático)
45	Antibacteriano (rickettsia)
	Antibacteriano (tuberculostático)
	Adyuvantes antibacterianos
50	Antibiótico
	Anticáncer
55	Anticolelitogénico
	Anticolesterémico
	Anticolinérgico
60	Anticoagulante
	Anticonvulsivo
65	Antidepresivo
	Antidiabético

ES 2 339 979 T3

	Antidiarreico
	Antidiurético
5	Antídoto (envenenamiento por acetaminofeno)
	Antídoto (curare)
	Antídoto (cianuro)
10	Antídoto (antagonistas del ácido fólico)
	Antídoto (envenenamiento por metales pesados)
15	Antídoto (envenenamiento por metanol y etilenglicol)
	Antídoto (envenenamiento por organofosfatos)
	Antidiscinético
20	Antieccemático
	Antiemético
25	Antiepiléptico
	Antiestrógeno
	Antifibrótico
30	Antiflatulento
	Antifúngico (antibióticos)
35	Antifúngico (sintético)
	Antiglaucoma
	Antigonadotropina
40	Antigota
	Factor antihemofílico
45	Antihemorrágico
	Antihistamínico
	Antihipercolesterolémico
50	Antihiperlipidémico
	Antihiperlipoproteinémico
55	Antihiperparatiroideo
	Antihiperfosfatémico
	Antihipertensivo
60	Antihipertiroideo
	Antihipotensivo
65	Antihipotiroideo
	Anti-infectivo

ES 2 339 979 T3

	Anti-inflamatorio (gastrointestinal)
	Anti-inflamatorio (no esteroidal)
5	Anti-inflamatorio (esteroidal)
	Antileprótico
	Antileucémico
10	Antilipémico
	Antilipidémico
15	Antimalarial
	Antimaníaco
	Antimethemoglobinémico
20	Antimigraña
	Antimuscarínico
25	Antimicótico
	Antináusea
	Antineoplástico
30	Antineoplástico (hormonal)
	Antineoplástico (fotosensibilizador)
35	Antineoplástico (fuente de radiación)
	Adyuvante de antineoplásticos
	Antineurotrópico
40	Agente antiobesidad
	Antiobsesivo
45	Antiosteoporótico
	Antipagético
	Antiparkinsoniano
50	Antiperistáltico
	Antifeocromocitoma
55	Antineumocístico
	Antiprogestina
	Anti-hipertrofia prostática
60	Antiprotozoario (ameba)
	Antiprotozoario (Cryptosporidium)
65	Antiprotozoario (Giardia)
	Antiprotozoario (Leishmania)

ES 2 339 979 T3

	Antiprotozoario (malaria)
	Antiprotozoario (Pneumocystis)
5	Antiprotozoario (Toxo-plasma)
	Antiprotozoario (Trichomonas)
	Antiprotozoario (Tripanosoma)
10	Antiprurítico
	Antipsoriático
15	Antipsicótico
	Antipirético
	Antirreumático
20	Antirickettsial
	Antiseborreico
25	Antisepsis
	Antiséptico/desinfectante
	Antiespasmódico
30	Antisifilítico
	Antitrombocitémico
35	Antitrombótico
	Antitubercular
	Antitumor
40	Antitusivo
	Antiulcerante
45	Antiurólítico
	Antivenina
	Antivértigo
50	Antiviral
	Ansiolítico
55	Inhibidores de las aromatasas
	Astringente
	Inhibidor de la atriopetidasa
60	Antagonista de las benzodiazepinas
	Beta-bloqueante
65	Sustituto de sangre
	Inhibidor de la resorción ósea

ES 2 339 979 T3

	Agente bradicárdico
	Antagonista de la bradiquinina
5	Broncodilatador
	Bloqueante de los canales de calcio
	Regulador del calcio
10	Suplemento de calcio
	Quimioterapia del cáncer
15	Protector capilar
	Inhibidor de la anhidrasa carbónica
	Depresor cardiaco (antiarrítmico)
20	Cardioprotector
	Cardiotónico
25	Catártico
	Resina cambiadora de cationes
	Estimulante antagonista central de CCK
30	Vasodilatador cerebral
	Agente quelante
35	Antagonista de la colecistoquinina
	Agente colelitolítico
	Colerético
40	Colinérgico
	Inhibidor de colinesterasa
45	Reactivador de la colinesterasa
	Estimulante del CNS
	Activador de la cognición
50	Inhibidor de COMT
	Contraceptivo (implantable)
55	Contraceptivo (inyectable)
	Contraceptivo (oral)
	Control de la presión intraocular
60	Inhibidor de la enzima convertidora
	Vasodilatador coronario
65	Inhibidor de la ciclooxygenasa-2
	Citoprotector (gástrico)

ES 2 339 979 T3

	Agente de desbridamiento
	Descongestivo
5	Inhibidor de la placa dental
	Despigmentador
	Supresor de la dermatitis herpetiforme
10	Adyuvante de diagnóstico
	Adyuvante de diagnóstico (agente de contraste MRI)
15	Adyuvante de diagnóstico (agente de formación de imágenes radiactivo)
	Adyuvante de diagnóstico (medio radioopaco)
	Adyuvante de diagnóstico (agente de contraste por ultrasonidos)
20	Adyuvante digestivo
	Desinfectante
25	Diurético
	Agonista del receptor de dopamina
	Antagonista del receptor de dopamina
30	Ectoparasiticida
	Reponedor de electrolitos
35	Emético
	Antagonista del receptor de endotelina
	Inhibidor de la encefalinasa
40	Enzima
	Cofactor enzimático
45	Inductor enzimático (hepático)
	Terapia de reposición de enzimas
	Estrógeno
50	Antagonista de estrógenos
	Expectorante
55	Antagonista del receptor de fibrinógeno
	Estimulante de la secreción gástrica y pancreática
	Inhibidor de las bombas de protones gástricas
60	Inhibidor de la secreción gástrica
	Gastroprocinético
65	Glucocorticoide
	Inhibidor de α -glucosidasa

ES 2 339 979 T3

	Principio gonado-estimulante
	Antagonista/inhibidor de la hormona del crecimiento
5	Factor liberador de la hormona del crecimiento
	Estimulante del crecimiento
	Hematínico
10	Hematopoyético
	Hemolítico
15	Agente hemo-reológico
	Hemostático
	Antagonista de heparina
20	Hepatoprotector
	Antagonista del receptor H1 de histamina
25	Antagonista del receptor H2 de histamina
	Inhibidor de fusión del HIV
	Inhibidor de la proteasa de HIV
30	Inhibidor de la HMG COA-reductasa
	Hipnótico
35	Hipocolesterolemico
	Hipolipidémico
	Hipotensivo
40	Inmunomodulador
	Inmunosupresor
45	Sensibilizador de la insulina
	Resina de intercambio iónico
	Queratolítico
50	Hormona estimulante de la lactación
	Laxante/catártico
55	Antagonista de leucotrienos
	Agonista LH-RG
	Antagonista LH-RG
60	Lipotrópico
	Inhibidor de la 5-lipoxigenasa
65	Anestésico local
	Supresor de lupus eritematosus

ES 2 339 979 T3

	Tranquilizante mayor
	Inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz
5	Mineralocorticoide
	Tranquilizante menor
	Miótico
10	Inhibidor de la monoamino-oxidasa
	Mucolítico
15	Relajante muscular (esquelético)
	Relajante muscular (liso)
	Midriático
20	Analgesico narcótico
	Antagonista de narcóticos
25	Descongestivo nasal
	Inhibidor de la neuraminidasa
	Neuroléptico
30	Agente bloqueante neuromuscular
	Inhibidor de la endopeptidasa neutral
35	Neuroprotector
	Antagonista del receptor NMDA
	Nootrópico
40	NSAID
	Analgesico opioide
45	Contraceptivo oral
	Hormona ovárica
	Oxitócico
50	Parasimpatomimético
	Pediculicida
55	Inhibidor de pepsina
	Vasodilatador periférico
	Estimulante peristáltico
60	Inhibidor de fosfodiesterasas
	Agente de pigmentación
65	Expansor del volumen de plasma
	Antagonista del factor activador de las plaquetas

ES 2 339 979 T3

	Activador/abridor de los canales de potasio
	Bloqueante de los canales de potasio
5	Agente presor
	Progestógeno
	Inhibidor de prolactina
10	Prostaglandina/análogo de prostaglandina
	Inhibidor de proteasas
15	Inhibidor de las bombas de protones
	Agente tensioactivo pulmonar
	Inhibidor de la 5 α -reductasa
20	Reponedores/Suplementos
	Estimulante respiratorio
25	Inhibidor de la proteasa retroviral
	Inhibidor de la transcriptasa inversa
	Agente esclerosante
30	Sedante/hipnótico
	Serénico (sic)
35	Inhibidor de la reabsorción de serotonina-noradrenalina (SNRI)
	Agonista del receptor de serotonina
	Antagonista del receptor de serotonina
40	Inhibidor de la absorción de serotonina
	Sialagogo
45	Relajante muscular esquelético
	SNRI
	Análogo de somatostatina
50	Espasmolítico
	Ablandador de heces
55	Sinérgico de la succinilcolina
	Simpatomimético
	Trombolítico
60	Inhibidor de la sintetasa del tromboxano A2
	Hormona tiroidea
65	Inhibidor del tiroides
	Hormona tirotrópica

Tocolítico

Protector tópico

5 Inhibidor de la topoisomerasa I

Inhibidor de la topoisomerasa II

Tranquilizante

10 Filtro ultravioleta

Uricosúrico

15 Vasodilatador (cerebral)

Vasodilatador (coronario)

Vasodilatador (periférico)

20 Inhibidor de la vasopectidasa

Vasopresor

25 Vasoprotector

Vitamina/fuente vitamínica

Vulnerario

30 Tratamiento de la enfermedad de Wilson

Inhibidor de la xantinaoxidasa.

35 En particular, los APIs pueden incluir fexofenadina, desloratadina, tramadol, modafinil, armodafinil, clozapina, azitromicina, oxicodona, fentanil y sales de los mismos.

En una realización, la forma de dosificación incluye un granulado secado húmedo final que puede esferonizarse y/o recubrirse con un recubrimiento enmascarador del sabor o de liberación controlada y un agente efervescente o par efervescente como excipiente. Puede utilizarse cualquier agente efervescente o combinación de par efervescente conocido(a). Éstos incluyen los descritos en las Patentes U.S. Núms. 5.178.878 y 5.503.846, cuyos textos se incorporan por la presente por referencia en la medida en que los mismos exponen diversos pares efervescentes y construcciones de los mismos. Los pares efervescentes son por regla general materiales activados por el agua o la saliva mantenidos usualmente en estado anhidro con poca o ninguna humedad absorbida en una forma hidratada estable. Típicamente, éstos implican al menos una fuente de ácido y al menos una fuente de una base reactiva, usualmente un carbonato o bicarbonato. Cada uno de los componentes del par efervescente pueden ser cualesquiera que sean seguros para consumo humano.

Los ácidos incluyen generalmente ácidos alimentarios, anhídridos de ácido y sales ácidas. Los ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido ascórbico y ácido succínico. Pueden utilizarse anhídridos de ácido o sales de estos ácidos. En este contexto, las sales pueden incluir cualquier sal conocida pero, en particular, dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato disódico (sic), sales ácidas de citrato y sulfato ácido de sodio. Bases útiles de acuerdo con la invención incluyen típicamente bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y análogos. Pueden utilizarse también carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y análogos en la medida en que los mismos se utilicen como parte de un par efervescente. Sin embargo, los mismos se utilizan más preferiblemente como una sustancia de ajuste del pH. Preferiblemente, se utilizan cantidades estequiométricas equivalentes de ácido, anhídrido de ácido o sal de ácido y base. Es posible, sin embargo, que se utilice cierto exceso de ácido o base.

La cantidad de material efervescente útil en un aspecto de la invención es una cantidad eficaz y se determina basándose en la cantidad necesaria para proporcionar propiedades de desintegración adecuadas (tiempo y sensación organoléptica) en la boca de un paciente. Sin embargo, en otro aspecto, la efervescencia puede utilizarse también como una fuerza impulsora para mejora de la transmisión de un API, tal como fentanil, a través de las membranas mucosas por administración bucal, gingival, rectal, vaginal, nasal o sublingual o incluso a través del estómago o los intestinos. En tal caso, la cantidad del par efervescente vendrá dictada por algo distinto que la cantidad necesaria para permitir que la forma de dosificación, usualmente una tableta, se desintegre. En cualquier caso, la cantidad debería estar comprendida entre aproximadamente 5 y aproximadamente 85 por ciento, de modo más preferible entre aproximadamente 15 y 60 por ciento, de modo aún más preferible entre aproximadamente 30 y 45 por ciento y de

modo muy preferible entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40 por ciento, basada en el peso de la formulación total. Por supuesto, cuando se utiliza para mejorar la penetración, la proporción relativa de base ácida dependerá de los ingredientes específicos (por ejemplo, si el ácido es monoprotico, diprotico o triprotico), los pesos moleculares relativos, etc. Sin embargo, preferentemente, se proporciona una cantidad estequiométrica de cada uno aunque, por supuesto, son aceptables excesos.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden incluir también como excipiente al menos una sustancia de ajuste del pH. Sin desear quedar ligados por teoría particular alguna, una sustancia ajustadora del pH puede permitir que un fármaco (al que se hace referencia también en esta memoria como un API) que es susceptible de cambios en el estado de ionización pueda administrarse asegurando las condiciones apropiadas para su disolución así como la transmisión a través de una o más de las membranas o tejidos tales como a través de una mucosa. Pueden utilizarse sustancias ajustadoras del pH de acuerdo con la presente invención para proporcionar mejora adicional de la permeación. La selección de la sustancia ajustadora del pH apropiada dependerá del fármaco a administrar y, en particular, del pH al cual se ioniza o desioniza el mismo, y de si la forma ionizada o desionizada facilita la transmisión a través de la mucosa. Sustancias ajustadoras del pH de acuerdo con la presente invención pueden incluir, sin limitación, cualquier sustancia capaz de ajustar el pH localizado para promover del transporte a través de una membrana mucosa en cantidades que den como resultado un pH comprendido por regla general entre aproximadamente 3 y 10 y de modo más preferible entre aproximadamente 4 y aproximadamente 9. El pH es el "pH localizado" en el microentorno de la boca de un paciente en el área de contacto superficial de la mucosa y la forma de dosificación o cualquier porción de la misma (por ejemplo cuando se desintegra la misma). Para los propósitos de esta invención, el pH localizado puede determinarse como sigue: para caracterizar los cambios de pH dinámicos exhibidos por las tabletas en cuestión, se utilizó una medida de pH *in vitro*. El método consiste en la utilización de 0,5-10 ml de solución salina tamponada con fosfato en un tubo de ensayo de dimensiones apropiadas o recipiente similar. La cantidad de medio depende del tamaño y la dosificación de la tableta. Por ejemplo, para medir el perfil de pH para tabletas de fentanil, se utilizó un volumen de 1 ml para tabletas que pesaban 100 mg. Inmediatamente después del contacto de las tabletas con el medio, el perfil de pH de la solución se monitorizó en función del tiempo, utilizando un electrodo de pH de micro-combinación.

Preferiblemente, los materiales que pueden utilizarse como sustancia de ajuste del pH de acuerdo con la presente invención incluyen carbonatos tales como carbonato de sodio, potasio o calcio o un fosfato tal como fosfato de calcio o sodio. Es muy preferido el carbonato de sodio. La cantidad de sustancia de ajuste del pH útil de acuerdo con la presente invención puede variar con el tipo de sustancia de ajuste del pH utilizada, la cantidad de cualquier exceso de ácido o base procedente del par efervescente, la naturaleza de los ingredientes restantes y, por supuesto, del API.

Muy preferiblemente, la cantidad de sustancia de ajuste del pH estará comprendida entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 25 por ciento, de modo más preferible entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 por ciento, de modo aún más preferible entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento y de modo muy preferible entre aproximadamente 7 y aproximadamente 12 por ciento en peso basado en el peso de la formulación total. La sustancia de ajuste del pH más preferida es un carbonato, bicarbonato o fosfato. Se prefieren también aquellas sustancias de ajuste del pH que, cuando se proporcionan en una cantidad adecuada, pueden proporcionar un cambio en el pH localizado de al menos aproximadamente 0,5 unidades de pH, de modo más preferible aproximadamente 1,0 unidades de pH y de modo aún más preferible aproximadamente 2,0 unidades de pH cuando se comparan con una formulación idéntica por lo demás, sin la sustancia de ajuste del pH.

Puede utilizarse como excipiente cualquier carga o cualquier cantidad de carga con tal que las formas de dosificación resultantes alcancen los resultados descritos en esta memoria. Las más preferidas entre las cargas son azúcar y alcoholes-azúcar, y éstas pueden incluir cargas de compresión indirecta y cargas de compresión directa. Las cargas de compresión indirecta por lo general, al menos cuando se formulan, tienen características de flujo y/o compresión que hacen que las mismas sean poco prácticas para uso en procesos de fabricación de tabletas de alta velocidad sin aumento o ajuste. Por ejemplo, una formulación puede no fluir suficientemente bien y por consiguiente, puede ser necesario añadir un deslizante tal como, por ejemplo, dióxido de silicio.

Por el contrario, las cargas de compresión directa no requieren tolerancias similares. Las mismas tienen generalmente características de compresibilidad y fluidez que permiten utilizarlas directamente. Debe indicarse que, dependiendo del método por el cual se fabrican las formulaciones, pueden impartirse cargas de compresión indirecta con las propiedades de las cargas de compresión directa. Lo inverso es cierto también. Como cuestión general, las cargas de compresión indirecta tienden a exhibir un tamaño de partícula relativamente más pequeño cuando se comparan con las cargas de compresión directa. Sin embargo, ciertas cargas tales como el manitol secado por pulverización tienen tamaños de partícula relativamente menores y son sin embargo a menudo directamente compresibles, dependiendo de cómo hayan sido procesadas ulteriormente. Existen también cargas de compresión indirecta relativamente grandes.

Las cargas que se prefieren de acuerdo con la presente invención incluyen manitol, lactosa, sorbitol, dextrosa, sacarosa, xilitol y glucosa, en la medida en que su uso pueda proporcionar los resultados descritos en esta memoria. De modo muy preferible de acuerdo con la presente invención, se utiliza manitol secado por pulverización. La cantidad de carga puede oscilar desde 10 hasta aproximadamente 80% y de modo más preferible aproximadamente 25 a aproximadamente 80%, de modo muy preferible 35 a aproximadamente 60% en peso de la formulación.

ES 2 339 979 T3

También pueden utilizarse como excipientes desintegrantes no efervescentes de acuerdo con la presente invención. Estos pueden incluir también aglomerantes que tienen propiedades desintegrantes. Los desintegrantes de acuerdo con la presente invención pueden incluir celulosa microcristalina, polivinil-pirrolidona reticulada (PVP-XL), almidón-glicolato de sodio, croscarmelosa sódica, hidroxipropil-celulosa reticulada y análogos.

La cantidad de desintegrante no efervescente variará con factores conocidos tales como el tamaño de la forma de dosificación, la naturaleza y cantidades de los otros ingredientes utilizados, etc. Sin embargo, por regla general la cantidad debe estar comprendida entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 20% en peso de la formulación final, de modo más preferible entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15% p/p, aún más preferiblemente 0,5 a aproximadamente 10% p/p y de modo todavía más preferible entre aprox. 1 y aproximadamente 8% en peso. Esto está basado asimismo en el peso de la formulación acabada.

Es también generalmente útil como excipiente de acuerdo con la presente invención un lubricante de fabricación de tabletas o de expulsión. El lubricante más conocido comúnmente es estearato de magnesio, y se prefiere el uso de estearato de magnesio. Generalmente, la experiencia convencional que subyace tras los lubricantes de fabricación de tabletas es que "menos es mejor". Se prefiere en la mayoría de las circunstancias utilizar menos de aproximadamente 1% de un lubricante de fabricación de tabletas. Típicamente, la cantidad debe ser media unidad por ciento o menor. Sin embargo, la cantidad de estearato de magnesio utilizada puede ser mayor que 1,0%. De hecho, la misma es preferiblemente mayor que aproximadamente 1,5% y de modo muy preferible entre aproximadamente 1,5% y aproximadamente 3%. Es muy preferido el uso de aproximadamente 2% de estearato de magnesio. Otros lubricantes convencionales de fabricación de tabletas tales como, por ejemplo, ácido esteárico, estearato de calcio y análogos pueden utilizarse también en lugar de parte o la totalidad del estearato de magnesio.

Las tabletas de acuerdo con la presente invención pueden ser relativamente blandas o rígidas. Las mismas pueden, por ejemplo, fabricarse de acuerdo con los métodos descritos en la Patente U.S. No. 5.178.878 y tendrán una dureza generalmente menor que aproximadamente 15 Newtons. La Patente '878 se incorpora en esta memoria por referencia no sólo por su descripción de la fabricación de tabletas, sino también del recubrimiento de un granulado que contiene API. Cuando las tabletas son blandas y flexibles/friables como se producen éstas, las mismas pueden envasarse ventajosamente en un envase burbuja tal como el que se encuentra en la Patente U.S. No. 6.155.423. Las mismas pueden ser también robustas, con una dureza mayor que aproximadamente 15 Newtons, fabricadas de acuerdo con los procedimientos expuestos en la Patente U.S. No. 6.024.981, que se incorpora también por referencia en esta memoria.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden incluir otros excipientes convencionales en cantidades generalmente conocidas (por regla general hasta aproximadamente 20% en peso) en la medida en que las mismas no desvirtúen las ventajas descritas en esta memoria. Éstas pueden incluir sin limitación aglomerantes, suavizantes, componentes colorantes, saborizantes, deslizantes, conservantes, etcétera.

Las tabletas, una forma de dosificación preferida de acuerdo con la presente invención, pueden producirse por cualquier técnica conocida de fabricación de tabletas, con inclusión de las arriba descritas en las Patentes '878 y '981 que se incorporan en esta memoria por referencia por sus descripciones de la fabricación de tabletas. Sin embargo, preferiblemente, los materiales utilizados, con inclusión del granulado secado húmedo final, se mezclan en seco y se comprimen directamente.

Por supuesto, los excipientes y materiales particulares utilizados en las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden granularse en húmedo o en seco por separado del API. Si la granulación se efectúa en húmedo, aquéllos se granulan en húmedo preferiblemente como se describe en esta memoria. Estos granulados húmedos y granulados húmedos secados finalmente que no contienen API se consideran también como un aspecto de la invención. Por ejemplo, podría utilizarse como carga manitol granulado. Puede ser también deseable granular o pre-mezclar cierta porción de la formulación antes de la mezcladura y compresión finales.

Ejemplos 1-3

Se produjeron 3 lotes sustancialmente idénticos de granulado húmedo a partir de los componentes enumerados a continuación en la Tabla A. Téngase en cuenta que el contenido inicial de humedad (calculado) era 36,8% basado en el peso total de los materiales utilizados.

TABLA A

Componente	Fórmula de Lote (kg/lote)
Desloratadina, Micronizada	38,0
Celulosa Microcristalina	152,0
Manitol	38,0
Almidón pregelatinizado	14,4
Almidón-glicolato de sodio	7,602
Agua purificada	145,6

ES 2 339 979 T3

Se preparó un engrudo de almidón al 9% por mezcla del almidón pregelatinizado en agua purificada con calentamiento y mezcladura. Este material se cargó a un granulador de cizallamiento alto junto con los materiales restantes. El granulador utilizado era un Granulador Húmedo de Cizallamiento Alto, vertical, impulsado desde el fondo (Fluid Air Pharm X 1250). Después de ello, el granulado húmedo se secó en un secador de lecho fluido (Fluid Air MagnaCoater) para obtener el granulado húmedo parcialmente secado. La pérdida por secado estaba comprendida entre 18% y 25%. El material se molió luego en un molino de impacto (un molino de martillos/molino de tamiz convencional) con una impulsor rotativa y específicamente un Fluid Air Granumill. Una vez completada la molienda húmeda, el granulado húmedo molido parcialmente secado se devolvió al mismo secador de lecho fluido para el paso de secado final. La medida final de la pérdida por secado era menor que o igual a 1,8%. En este caso particular, los materiales se tamizaron después del segundo paso de secado y cualquier proporción que tuviera un tamaño de partícula suficiente para quedar retenida en un tamiz de malla 35 (aproximadamente 500 micrómetros) se molió subsiguientemente en seco y se mezcló con el granulado cuyo tamaño de partícula era menor que la malla 35. El tamizado se realizó utilizando un separador vibrador/agitador de sacudidas fabricado por Sweco. Una descripción más detallada de los parámetros de proceso individuales se expone a continuación.

1.- Preparación del engrudo de almidón por adición de almidón pregelatinizado a agua mientras se agita a $60 \pm 5^\circ\text{C}$.

2.- Mezcladura de la desloratadina, celulosa microcristalina, manitol y almidón-glicolato de sodio en un mezclador de alto cizallamiento durante 5 minutos.

3.- Adición lenta del engrudo de almidón a la mezcla de polvos mientras se mezcla a una velocidad del impulsor de 70 ± 10 rpm.

4.- Continuación de la mezcladura a una velocidad del impulsor de 80 ± 10 rpm hasta que se alcanza el punto final de la granulación (par de torsión de 2150 ft-lbs (2915 J)).

5.- Secado parcial de los gránulos producidos en el secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de $75 \pm 5^\circ\text{C}$, hasta que la LOD es 18-25% (es decir 32,1-51,1% de reducción en el contenido de humedad respecto al contenido teórico de humedad inicial).

6.- Paso de los gránulos parcialmente secados a través de un Granumill provisto con un tamiz de 0,020" (0,51 mm), y una velocidad del impulsor de 2500-3000 rpm. Mientras se efectúa la molienda, los gránulos molidos se transfieren de nuevo a vacío al lecho fluido utilizando los ajustes del lecho fluido siguientes: ajuste de la válvula de carga de vacío: 35%, ajuste del caudal de aire de transferencia a vacío: 0%, y punto de ajuste de la carga de la soplante: 105 hp.

7.- Secado de los gránulos molidos parcialmente secados en el secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de $75 \pm 5^\circ\text{C}$, hasta que la LOD es $\leq 1,8\%$ (es decir, al menos un 95,1% de reducción en el contenido de humedad respecto al contenido teórico de humedad inicial).

8.- Tamizado de los gránulos secos a través de un tamiz de malla #35 utilizando un Sweco Sifter o equipo equivalente.

9.- Molienda de los gránulos que no pasaban a través del tamiz de malla #35 en el Granumill o equipo equivalente.

10.- Combinación de los gránulos molidos con los gránulos que pasaban a través del tamiz de malla #35 para recubrimiento subsiguiente.

La determinación del nivel de humedad se realiza utilizando un Analizador de Humedad Mettler Toledo HR-73 utilizando los ajustes siguientes:

Programa de secado:	Secado estándar
Temp. de secado:	105°C
Criterio de desconexión:	Pérdida < 1 mg/50 s
Tiempo de secado:	-----
Modo de presentación del resultado:	MC (contenido de humedad)
Intervalo de impresión:	30 s
Peso diana:	4,000 g

ES 2 339 979 T3

Los tres lotes producidos utilizando el proceso anterior producían gránulos que tenían las propiedades siguientes:

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Tamaño medio de partícula (micrómetros)	221	238	253
Cantidad de partículas < 125 micrómetros (% p/p)	20,3	13,4	6,5
Cantidad de partículas dentro del 50% del tamaño medio de partícula (% p/p)	66,6	71,3	90,5

Los intentos de moler en húmedo varios lotes utilizando gránulos húmedos similares sin el paso de secado parcial fueron insatisfactorios debido a la obstrucción del tamiz del molino. Se probó una extensa gama de tamaños de tamiz, que iban desde 0,094" (2,39 mm) a 1,0" (25,4 mm); todos ellos resultaron obstruidos por el material húmedo y el proceso de molienda resultó insatisfactorio. El paso de secado parcial permitió la molienda con éxito del material parcialmente secado a través de tamices tan pequeños como 0,020" (0,51 mm).

Ejemplos 4-11

Se produjeron 8 lotes de granulado húmedo que contenía fexofenadina como se describe más adelante utilizando la formulación que se muestra sustancialmente en la Tabla B. El contenido inicial de humedad de los lotes (calculado) era 23,5%.

TABLA B

Componente	Fórmula de Lote (kg/lote)
Fexofenadina HCl	51,0
Celulosa Microcristalina	93,5
Almidón-glicolato de sodio	17,0
Povidona	8,5
Alcohol, SDA-3A, Anhidro	40,0

El proceso general utilizado para producción del granulado que contenía hidrocloreto de fexofenadina es similar al de los Ejemplos 1-3. En particular, el granulador de cizallamiento alto y los pasos de secado parcial, molienda y tamizado se realizaron utilizando el mismo equipo que se ha especificado previamente en dichos ejemplos. El HCl de fexofenadina, la povidona, la celulosa microcristalina y el almidón-glicolato de sodio se pesaron en el granulador de cizallamiento alto y el alcohol se pesó y se añadió por separado. La granulación transcurrió como se describe más adelante y una vez completada la granulación, el material se secó parcialmente en el lecho fluidizado para producir el granulado húmedo parcialmente secado. Después del paso de secado inicial, el granulado húmedo parcialmente secado resultante se tamizó con un tamiz de mallas 30 y 40. Cualesquiera partículas que quedaban retenidas en los tamices de mallas 30 ó 40 se molieron como se describe en esta memoria a través de un tamiz de 0,020" (0,51 mm). Los materiales que pasaban a través del tamiz de 40 mallas no se molieron por separado. Después de ello, tanto los gránulos molidos de tamaño excesivamente grande como los gránulos sin moler se recombinaron en el lecho fluido de aire para el secado final.

De modo más específico, el proceso de fabricación fue como sigue:

Se mezclan la fexofenadina.HCl, la celulosa microcristalina, el almidón-glicolato de sodio y la povidona en un mezclador de cizallamiento alto durante 5 minutos.

Se añade el alcohol SDA-3A anhidro a la mezcla de polvos mientras se mezcla a una velocidad del impulsor de 50 rpm.

Se continúa la mezcladura a una velocidad del impulsor de 50 rpm durante 5 minutos.

ES 2 339 979 T3

Se secan parcialmente los gránulos producidos en el secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de $50 \pm 5^\circ\text{C}$, hasta que la LOD es 5-8% (es decir 66,0-78,8% de reducción en el contenido de humedad respecto al contenido teórico de humedad inicial).

Se tamizan los gránulos parcialmente secados utilizando un Secador Sweco equipado con tamices de mallas #30 y #40. El granulado se separará en las fracciones de tamiz siguientes: > malla 30, malla < 30/> 40 y < malla 40. Los gránulos parcialmente secados de tamaño inferior a la malla 40 se retienen hasta el proceso de secado final. Los gránulos parcialmente secados de tamaño superior a la malla 30 y de tamaños comprendidos entre las mallas 30 y 40 pasaron al proceso de molienda.

Se pasan los gránulos parcialmente secados de tamaño superior a la malla 30 y de tamaño comprendido entre las mallas 30 y 40 a través de un Granumill con una malla de 0,020" (0,51 mm), y una velocidad del impulsor de 1000 rpm. Durante la molienda, los gránulos molidos se transfieren de nuevo a vacío al lecho fluido utilizando los ajustes del lecho fluido siguientes: ajuste de la válvula de carga de vacío: 35%, ajuste del caudal de aire de transferencia de vacío: 0%, y punto de ajuste de la carga de la soplante: 105 hp.

Una vez completada la molienda, los gránulos parcialmente secos de tamaño inferior a la malla 40 se cargan a vacío en el lecho fluido y se combinan con los gránulos molidos.

Se secan los gránulos molidos parcialmente secos y los gránulos sin moler en el secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de $50 \pm 5^\circ\text{C}$, hasta que la LOD es $\leq 3,0\%$ (es decir al menos una reducción de 87,2% en el contenido de humedad respecto al contenido teórico de humedad inicial).

Los gránulos acabados se descargan y se retienen para recubrimiento subsiguiente.

La determinación del nivel de humedad se realiza utilizando un analizador de humedad Mettler Toledo HR-73 utilizando los ajustes siguientes:

Programa de secado:	Secado estándar
Temp. de secado	105°C
Criterio de desconexión:	Pérdida < 1 mg/50 s
Tiempo de secado:	-----
Modo de presentación del resultado:	MC (contenido de humedad)
Intervalo de impresión:	30 s
Peso diana:	4.000 g

Los 8 lotes que utilizaron los gránulos producidos según el proceso anterior tenían las propiedades siguientes:

	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11
Tamaño medio de partícula (micrómetros)	227	222	226	279	218	226	213	204
Cantidad de partículas < 125 micrómetros (% p/p)	21,8	32,0	22,6	11,0	26,7	28,3	31,0	36,2
Cantidad de partículas dentro del 50% del tamaño medio de partícula (% p/p)	71,4	63,2	70,0	65,8	67,6	63,1	68,4	64,9

ES 2 339 979 T3

Los intentos de moler en húmedo varios lotes que utilizaban gránulos húmedos similares sin el paso de secado parcial fueron insatisfactorios debido a la obstrucción del tamiz del molino y/o a una distribución inaceptable de tamaños de partícula. Se utilizó un tamiz de 0,040" (1,02 mm) y ello provocó la obstrucción inmediata del tamiz del molino. Se utilizó un tamiz de 0,078" (1,98 mm) y ello condujo a que aproximadamente la mitad (49%) del granulado fuese mayor que la malla 40 en tamaño de partícula y sólo 19% estuviera comprendido dentro del intervalo de tamaños de partícula deseado para procesamiento ulterior. El paso de secado parcial permitió la molienda satisfactoria del material parcialmente secado a través de tamices tan pequeños como 0,020" (0,51 mm).

Aplicabilidad industrial

Esta invención es pertinente para la industria farmacéutica y específicamente para la fabricación de formas de dosificación y medicamentos.

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de un granulado húmedo que tiene una distribución deseable de tamaños de partícula, que comprende los pasos de: secado de un granulado húmedo que tiene un contenido inicial de humedad que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo hasta un primer contenido predeterminado de humedad relativa para formar un granulado húmedo parcialmente secado; moler dicho granulado húmedo parcialmente secado para obtener una distribución de tamaños de partícula predeterminada del granulado húmedo parcialmente secado, y secar dicho granulado húmedo parcialmente secado molido para producir un granulado seco húmedo final, en el cual dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado es al menos aproximadamente 30% menor que el contenido de inicial de humedad de dicho granulado húmedo, en donde dicho al menos un ingrediente farmacéuticamente activo es fexofenadina, desloratadina, fentanil, tramadol, modafinil, armonafinil, clozapina, azitromicina u oxicodona.

2. El método de la reivindicación 1, en el cual dicho granulado seco húmedo final tiene un tamaño medio de partícula comprendido entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente el 40% en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de 105 micrómetros.

3. El método de la reivindicación 2, en el cual dicho paso de molienda de dicho granulado húmedo parcialmente secado se realiza utilizando un tamiz que está comprendido entre las mallas 20 y 140.

4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en el cual dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado está comprendido entre aproximadamente 30% y aproximadamente 85% menor que dicho contenido inicial de humedad de dicho granulado húmedo.

5. El método de la reivindicación 4, en el cual dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado está comprendido entre aproximadamente 40% y aproximadamente 80% menor que dicho contenido de humedad inicial de dicho granulado húmedo.

6. El método de la reivindicación 5, en el cual dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado está comprendido entre aproximadamente 50% y aproximadamente 80% menor que dicho contenido inicial de humedad de dicho granulado húmedo.

7. El método de la reivindicación 6, en el cual dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado está comprendido entre aproximadamente 60% y aproximadamente 75% menor que dicho contenido inicial de humedad de dicho granulado húmedo.

8. El método de la reivindicación 4, en el cual dicho granulado seco húmedo final tiene un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 175 y aproximadamente 600 micrómetros, y no más de aproximadamente el 35% de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula de 105 micrómetros.

9. El método de la reivindicación 8, en el cual dicho granulado seco húmedo final tiene un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micrómetros, y no más de aproximadamente el 35% de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula de 105 micrómetros.

10. El método de la reivindicación 1, en el cual el paso de molienda se realiza utilizando un tamiz que está comprendido entre aproximadamente la malla 20 y aproximadamente la malla 140, y en el cual el granulado seco húmedo final tiene un tamaño medio de partícula comprendido entre aproximadamente 175 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente el 35% de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula de 105 micrómetros.

11. El método de la reivindicación 10, en el cual dicho primer contenido de humedad relativa predeterminada está comprendido entre aproximadamente 50% y aproximadamente 80% menor que dicho contenido inicial de humedad de dicho granulado húmedo y en el cual dicho granulado seco húmedo final tiene un tamaño medio de partícula comprendido entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente el 30% de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula de 105 micrómetros.

12. El método de la reivindicación 10, en el cual dicho granulado húmedo comprende adicionalmente al menos un excipiente.

13. El método de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente recubrir dicho granulado seco húmedo final.

14. El método de la reivindicación 13, en el cual dicho recubrimiento es un recubrimiento de enmascaramiento del sabor.