



No. 07-118248- -00007-0000

Fecha: 2008-12-23 16:33:49 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Evt. 1 REGDEPOSITO
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 45

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente 07-118-248

TÍTULO SOLICITADO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE ÁCIDO IBANDRÓNICO O UNA SAL O UN HIDRATO FARMACÉUTICO ACEPTABLE DEL MISMO, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN MEDIANTE COMPRESIÓN DIRECTA, FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN Y PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DICHAS FORMULACIONES.

PUBLICACIÓN: Gaceta 593 de 27/06/2008, N° de publicación 65

PRIORIDAD: AR P2006010491 de 09/11/2006

SOLICITANTE: LABORATORIO ELEA S.A. C.I.F.Y.A.

APODERADO: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS.

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar la oposición presentada oportunamente ante ese Despacho, en los siguientes términos:

I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

Comedidamente me permito presentar los argumentos que demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

La solicitud colombiana **07-118-248** que reivindica una composición farmacéutica sólida obtenida mediante compresión directa y que contiene ácido Ibandrónico o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable; carece de novedad y nivel inventivo como se argumenta a continuación:

➤ En primer término, con anterioridad se reconoce la inclusión de ácido ibandrónico o de sus sales farmacéuticamente aceptables en formulaciones farmacéuticas para administración oral tipo tableta recubierta tal y como se puede demostrar con lo expuesto en el “FDA Orange Electronic Book” , veamos:

Active Ingredient Search Results from "OB_Rx" table for query on "ibandronate¹."

Appl No	TE Code	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
<u>021858</u>		Yes	IBANDRONATE SODIUM	INJECTABLE; INTRAVENOUS	EQ 3MG BASE/3ML	BONIVA	ROCHE
<u>021455</u>		Yes	IBANDRONATE SODIUM	TABLET; ORAL	EQ 150MG BASE	BONIVA	ROCHE
<u>021455</u>		Yes	IBANDRONATE SODIUM	TABLET; ORAL	EQ 2.5MG BASE	BONIVA	ROCHE

Search results from the "OB_Rx" table for query on "021455²."

Active Ingredient:	IBANDRONATE SODIUM
Dosage Form;Route:	TABLET; ORAL
Proprietary Name:	BONIVA
Applicant:	ROCHE
Strength:	EQ 2.5MG BASE
Application Number:	021455
Product Number:	001
Approval Date:	May 16, 2003
Reference Listed Drug	Yes
Patent and Exclusivity Info for this product:	View

Active Ingredient:	IBANDRONATE SODIUM
--------------------	--------------------

¹ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>
² http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=021455&TABLE1=OB_Rx

Dosage Form;Route: TABLET; ORAL
Proprietary Name: BONIVA
Applicant: ROCHE
Strength: EQ 150MG BASE
Application Number: 021455
Product Number: 002
Approval Date: Mar 24, 2005
Reference Listed Drug Yes
Patent and Exclusivity Info for this product: [View](#)

Patent and Exclusivity Search Results from query on Appl No 021455 Product 001 in the OB_Rx list³.

Patent Data

Appl No	Prod No	Patent No	Patent Expiration
021455	001	4927814	Mar 17, 2012
021455	001	4927814	Mar 17, 2012
021455	001	6143326	Apr 21, 2017
021455	001	6294196	Oct 7, 2019
021455	001	7410957	May 6, 2023

➤ De las anteriores patentes americanas reveladas, la US 6,143,326 publicada el 07 de Noviembre de 2000, titulada “ORAL PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING IBANDRONAT” y equivalente a la solicitud internacional PCT WO97/39755A1 publicada el **30 de octubre de 1997**, revela formulaciones farmacéuticas para aplicación oral que contienen Ibandronato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y procesos para producir las mismas.

Las formulaciones orales sólidas de Ibandronato allí reveladas constan de un núcleo que contiene la sustancia activa, la cual es cubierta con un adyuvante de cubierta libre de sustancia activa, la cual se disuelve independientemente del pH o es removida de la formulación oral al contacto con el jugo digestivo. Los ejemplos de la solicitud internacional en mención, describen formulaciones donde el Ibandronato es empleado como sustancia activa en cantidades entre 0.1 y 100mg por unidad de dosis y que además posee una película de recubrimiento,_veamos:

³http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/patexclnew.cfm?Appl_No=021455&Product_No=001&table1=OB_Rx

EXAMPLE 1

Ibandronate-containing core:			
Ibandronate dose [mg] in 200 mg tablet core:	10.0	20.0	50.0
Ibandronate-free coat [mg]:			
Methylhydroxypropylcellulose	5.1425	5.1425	5.1425
Titanium dioxide	2.4650	2.4650	2.4650
Macrogol	1.5000	1.5000	1.5000
Talc	0.8925	0.8925	0.8925
Total film coated	10.0000	10.0000	10.0000

Film-coating is carried out in common apparatus. Coating conditions: tablet charge 140 kg; feed air temperature: 60° C.

EXAMPLE 3

Ibandronate-containing core:			
Ibandronate dose [mg] in 200 mg tablet core:	10.0	20.0	50.0
Ibandronate-free coat [mg]:			
Talc	2.00	2.00	2.00
Lactose	1.40	1.40	1.40
Methylhydroxypropylcellulose	0.80	0.80	0.80
Titanium dioxide	0.80	0.80	0.80
Macrogol	0.40	0.40	0.40
Ethyl methyl methacrylate copolymer*	0.04	0.04	0.04
Polysoorbate	0.04	0.04	0.04
Total film coated	5.48	5.48	5.48

*Employed in the form of Eudragit™ NE 30 D as an aqueous dispersion.

Film-coating in a conventional 15 l tablet coating tank. Coating conditions: tablet charge 13.0 kg.

Es necesario concluir que el documento citado describe las mismas características generales de la composición reclamada en la solicitud en trámite, es decir, un ácido bifosfónico o una sal del mismo como es Ibandronato, formulaciones sólidas orales recubiertas por métodos convencionales, y excipientes adecuados, bien sea lubricantes, de relleno, enlazantes, desintegrantes, entre otros –algunos de ellos comunes para ambos documentos-. La comprensión general de todas las características de la composición ahora reclamada en documentos publicados con bastante antelación a la fecha de prioridad (2006) demuestra que la solicitud colombiana 07-118-248 carece por completo de Nivel Inventivo, pues una persona medianamente versada en el arte respectivo, conociendo el contenido de la citada anterioridad y combinándolo con enseñanzas generales disponibles en

materia de formulación farmacéutica, necesariamente derivaría en forma evidente el objeto que ahora se reivindica.

Vale reiterar aquí que la materia reivindicada se refiere a una forma de presentación farmacéutica convencional de un principio activo igualmente conocido, pretensión que incumple el requisito de Nivel Inventivo que debería acreditar para hacerse merecedora al privilegio de patente que solicita.

En el mismo sentido la patente americana US 6,294,196 publicada el 25 de Septiembre de 2001 y titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING DIPHOSPHONIC ACID OR SALT THEREOF" revela:

The invention relates to a solid pharmaceutical form of administration containing a diphosphonic acid or a physiologically compatible salt thereof as the active substance, wherein the active substance is present in granulate form, optionally together with pharmaceutical adjuvants in the inner phase, and the outer phase contains a lubricant in the form of less than 5% by weight of stearic acid relative to the total weight of the form of administration.

(...)

1. A pharmaceutical composition in solid unit dosage form, said dosage form comprising an inner phase containing as the active substance ibandronic acid, or a physiologically compatible salt or hydrate thereof, said active substance being present in the dosage form in an amount of from about 0.2% to 30% by weight of the dosage form, and an outer phase containing stearic acid in an amount of about less than 5% by weight of the dosage form, wherein said inner phase comprises about at least 80% by weight of the dosage form and said outer phase comprises from about. (...)

5. The composition according to claim 1, wherein the active substance is present in said dosage form in an amount of from about 0.5 to about 50 mg.

6. The composition according to claim 1, wherein the outer phase of said dosage form contains a disintegrating agent.

7. The composition according to claim 6, wherein the disintegrating agent is cross-linked polyvinyl pyrrolidone.

8. The composition according to claim 1, wherein said solid unit dosage form is selected from the group consisting of tablets, capsules, film tablets, dragees, pellets, effervescent tablets, chewing tablets and granulates in sachets.

En esta anterioridad también se puede apreciar la inclusión de ibandronato en formulaciones sólidas tipo tableta recubierta, que además contiene excipientes tales como desintegrantes, entre ellos polivinilpirrolidona, además contiene ibandronato en rangos de cantidades que incluyen los que se mencionan en las reivindicaciones de la solicitud colombiana.

➤ Existe otra cantidad de anterioridades que hacen mención de ácido ibandrónico o sus sales farmacéuticamente aceptables en formulaciones tipo tableta comprimida, tales como la patente americana la publicación internacional WO 2006/125496 publicada el 30 de Noviembre de 2006; la publicación internacional WO 2005/030177 publicada el 07 de Abril de 2005; la patente americana US 2006/0051412 publicada el 09 de Marzo de 2006; la patente americana US 2004/0121007 publicada el 24 de Junio de 2004; la patente americana US 2006/0018933 publicada el 26 de Enero de 2006; y la publicación internacional WO 03/095029 publicada el 20 de Noviembre de 2003.

Por otra parte, y como cualquier persona medianamente versada en la materia sabe, las farmacopeas incluyen esta forma farmacéutica (comprimidos) desde 1919, específicamente en la farmacopea USP IX. Así mismo se reconoce que la clasificación de los comprimidos incluye los comprimidos convencionales, masticables, multicapas, bucales, sublinguales, vaginales, de implantación subcutánea, efervescentes, solubles, dispersables y recubiertos como es el caso de los comprimidos de las solicitud colombiana en tramite.

De la misma manera los excipientes mas comunes dentro de estos comprimidos pueden resumirse en diluyentes, adsorbentes, aglutinantes, disgregantes, agentes antifricción, (o lubricantes), así como en casos especiales, excipientes para compresión directa. Absolutamente todos los compuestos que menciona la

solicitud colombiana en trámite para cubrir las funciones de diluyente, desintegrante, lubricante y agentes de recubrimiento, son compuestos ampliamente reconocidos por la funcionalidad que se le asigna dentro de la solicitud en cuestión y en la práctica farmacotécnica.

En el mismo sentido, cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce que los excipientes de compresión directa son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se le adicionan y mezclan cantidades importantes de fármaco. Entre las sustancias más utilizadas como excipientes de compresión directa se incluyen algunas lactosas tratadas, la lactosa anhidra, fosfato dicálcico anhidro o dihidratado, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina, y almidones modificados; compuestos que se mencionan o que tienen las mismas características que las reivindicadas por la solicitud colombiana en trámite.

También es ampliamente sabido que la compresión directa presenta un creciente interés debido a que simplifica significativamente el proceso de elaboración del comprimido, reduciendo de manera sustancial los costos en el proceso de elaboración; prueba de ello se encuentra en documentos que describen dicha técnica y que datan desde 1971, como por ejemplo la patente americana US 4,072,535 publicada el 07 de Febrero de 1978; la patente americana US 3,692,896 publicada el 19 de Septiembre de 1972; la patente americana US 3,619,292 publicada el 09 de Noviembre de 1971; la patente americana US 3,627,583 publicada el 14 de Diciembre de 1971; y la patente americana US 3,622,677 publicada el 23 de Noviembre de 1971, entre otras.

Si bien es cierto que estos documentos no revelan de manera explícita la inclusión de ácido ibandronico o sus sales farmacéuticamente aceptables, si revelan con claridad la practicidad o la flexibilidad con que dicha técnica de compresión directa permite incluir una gran cantidad de principios activos; lo que en última instancia involucra la aplicación de los respectivos ensayos de preformulación y formulación, que toda persona medianamente versada en la materia sabe que son necesarios para obtener las características de seguridad, eficiencia, efectividad y estabilidad que todo medicamento de este tipo requiere.

En conclusión la solicitud colombiana en trámite carece tanto de novedad como de nivel inventivo, primero, porque en el estado de la técnica se describen formulaciones que contienen ibandronato en forma de tabletas comprimidas directamente con varios de los excipientes involucrados en lo reivindicado por dicha solicitud y en segundo lugar, porque dicha técnica (compresión directa) y los materiales necesarios para su práctica, son ampliamente reconocidos en el mismo estado de la técnica, lo que conlleva a que la formulación reivindicada por la solicitud se resuma a una tableta obtenida por compresión directa convencional.

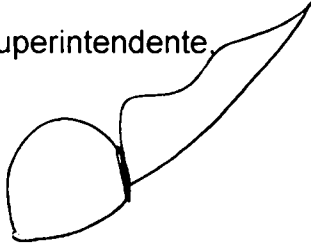
Por todo lo anterior reitero que la solicitud de la referencia, en todas sus reivindicaciones, incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 de 2000, razón por la cual no puede ser objeto de privilegio de patente de invención.

VI. ANEXOS

- ✦ La patente americana US 6,143,326 publicada el 07 de Noviembre de 2000 y titulada "ORAL PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING IBANDRONAT".
- ✦ La patente americana US 6,294,196 publicada el 25 de Septiembre de 2001 y titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING DIPHOSPHONIC ACID OR SALT THEREOF".
- ✦ Portadas de la publicación internacional WO 2006/125496 publicada el 30 de Noviembre de 2006; la publicación internacional WO 2005/030177 publicada el 07 de Abril de 2005; la patente americana US 2006/0051412 publicada el 09 de Marzo de 2006; la patente americana US 2004/0121007 publicada el 24 de Junio de 2004; la patente americana US 2006/0018933 publicada el 26 de Enero de 2006; y la publicación internacional WO 03/095029 publicada el 20 de Noviembre de 2003.
- ✦ Portadas de la patente americana US 4,072,535 publicada el 07 de Febrero de 1978; la patente americana US 3,692,896 publicada el 19 de Septiembre de 1972; la patente americana US 3,619,292 publicada el 09 de Noviembre de 1971; la patente americana US 3,627,583 publicada el 14 de Diciembre de 1971; y la patente americana US 3,622,677 publicada el 23 de Noviembre de 1971.

- ✦ Copias de las páginas relacionadas al "FDA Orange Electronic Book" usando la búsqueda principio activo "Ibandronate".
- ✦ José Luis Vila Jato. Tecnología farmacéutica Volumen II paginas 87 a 107.

Señor Superintendente.



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaqué

T.P.A 44.655 del C.S.J.



US006143326A

40
174**United States Patent** [19]**Möckel et al.**[11] **Patent Number:** **6,143,326**[45] **Date of Patent:** ***Nov. 7, 2000**[54] **ORAL PHARMACEUTICAL PREPARATION
CONTAINING IBANDRONAT**[75] **Inventors:** **Jörn Möckel**, Heidelberg; **Rolf-Dieter
Gabel**, Schwetzingen; **Heinrich Woog**,
Laudenbach, all of Germany[73] **Assignee:** **Roche Diagnostics GmbH**, Mannheim,
Germany[*] **Notice:** This patent issued on a continued prosecution application filed under 37 CFR 1.53(d), and is subject to the twenty year patent term provisions of 35 U.S.C. 154(a)(2).[21] **Appl. No.:** **09/147,149**[22] **PCT Filed:** **Apr. 21, 1997**[86] **PCT No.:** **PCT/EP97/01940**§ 371 Date: **Nov. 25, 1998**§ 102(e) Date: **Nov. 25, 1998**[87] **PCT Pub. No.:** **WO97/39755****PCT Pub. Date:** **Oct. 30, 1997**[30] **Foreign Application Priority Data**

Apr. 20, 1996 [DE] Germany 196 15 812

[51] **Int. Cl.⁷** **A61K 9/36**[52] **U.S. Cl.** **424/482; 424/480**[58] **Field of Search** **424/480, 482**[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**5,296,475 3/1994 Flesch et al. .
5,358,941 10/1994 Bechard et al. .
5,431,920 7/1995 Bechard 424/480*Primary Examiner*—Thurman K. Page*Assistant Examiner*—A. Berman*Attorney, Agent, or Firm*—Arent Fox Kintner Plotkin Kahn[57] **ABSTRACT**

The invention is directed to well-tolerated pharmaceutical compositions for oral application, containing ibandronate or a physiologically tolerable salt thereof as active substance, the administration form consisting of an active substance-containing inner portion enclosed in such fashion by a coat free of active substance that rapid release of the active substance takes place.

3 Claims, No Drawings

ORAL PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING IBANDRONAT

This is a 371 of PCT/EP97/01940 filed Apr. 21, 1997 which claims priority from German application DE19615812.5 filed Apr. 20, 1996.

The invention relates to pharmaceutical formulations of ibandronate or its physiologically tolerable salts for oral application, and to processes for producing same.

The active substance ibandronate acid (1-hydroxy-3-(N-methyl-N-pentyl)aminopropyl-1,1-diphosphonic acid) and its salts (ibandronates), respectively, are among the class of diphosphonic acids which, in particular, are of interest in the treatment of bone diseases and particular disorders in the calcium metabolism such as hypercalcaemia, osteoporosis, tumor osteolysis or Paget's disease. In the treatment of the diseases mentioned, these active substances must be administered frequently and over a long period of time and therefore, the aim should be especially oral application in addition to intravenous application since it is the former which is more accepted by many patients.

Fundamentally, however, oral treatment is generally complicated by the well-known problems with oral tolerability of diphosphonic acids. Diphosphonic acids or their physiologically safe salts, and particularly aminodiphosphonic acids are known to give rise to irritations of the upper gastrointestinal tract (Fleisch H., Bisphosphonates in Bone Disease, Herbert Fleisch, Bern 1993, pp. 126-131). The same applies for diphosphonates which are also ingested at relatively low dosages of, e.g., less than 50 mg per single administration form. WO 93/09785 points out that the active substance risedronate ([1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene]bisphosphonate), for example, may give rise to erosions and ulcerations in the upper sections of the digestive tract. Various references allude to the gastrointestinal intolerance of the active substances pamidronate (Dodwell D. et al., Biochemical Effects, Antitumor Activity and Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Pamidronate (APD) in the Treatment of Skeletal Breast Cancer, Br. J. Cancer 62, 496 (1990)) and tiludronate (Reginster J. Y., Efficacy and Tolerability of a New Formulation of Oral Tiludronate (Tablet) in the Treatment of Paget's Disease of Bone, J. Bone Miner. Res. 9, 615-619 (1994)). In addition, it is also well-known that motility disorders may occur when swallowing the tablets and/or the tablets to be ingested get stuck due to the particular anatomic situation in the oesophagus. This may give rise to odynophagia or oesophageal strictures as well. Frequently, this is the case with elderly patients or with patients who, due to their disease, are forced to take the required tablets predominantly in a lying position.

Accordingly, in order to solve these problems, the art demanded that fundamentally, orally available administration forms be coated with a gastric juice-resistant film so that the active substance is released only subsequent to the passage through the stomach and thus, irritations of the stomach and the oesophagus would be avoided. For example, WO 95/08331 describes administration forms by which it is possible to reduce the irritating potential of alendronate and other diphosphonates in oral application.

Due to the above-described oral intolerance of diphosphonates, there has been a search for more tolerable administration forms for a number of these active substances. In particular, oral administration forms coated with gastric juice-resistant coatings have been developed in this context. Such coatings are the choice in protecting the upper sections of the gastrointestinal tract, particularly the oesophagus or the stomach, from intolerable active sub-

stances. These gastric juice-resistant coatings on solid oral administration forms dissolve only at higher pH values of about 5.5 on, so that in the acidic gastric medium, being at a pH value far below 5.5, no active substance will be released from the administration form and thus, the stomach is protected from irritations caused by the active substance. As no active substance is released in the stomach, it is possible at the same time to prevent oesophagitis or other irritations of the oesophagus caused by the refluxing gastric contents containing active substance. As a consequence, DE 59 005 517 (EP 421,921) describes a gastric juice-resistant oral administration form for pamidronate which is suitable in reducing the risk of gastric ulcerations. Furthermore, WO 93/09785 illustrates such an administration form for risedronate, WO 95/08331 for alendronate and other diphosphonates.

The potential advantages of the gastric juice-resistant administration forms are contrasted by a number of drawbacks. Thus, resorption with these administration forms may be reduced as compared to forms releasing in a pH-independently rapid fashion, or resorption is substantially more variable as compared to conventional forms, thus impairing or jeopardizing therapeutical safety. Therefore, there is a demand in alternative administration forms for these active substances in order to avoid the disadvantages of the gastric juice-resistant forms and nevertheless, be capable of providing sufficient protection from these aminobisphosphonates having aggressive effects on the gastric mucosa.

Surprisingly, it was found that improved oral tolerability in the case of the ibandronate active substance is already achieved when peroral administration forms are coated with an adjuvant coating or film in such fashion that the active substance is dissolved within a short period of time and correspondingly high local concentrations of active substance are achieved in the stomach. The film dissolving upon contact with digestive juice is preferably a coating which dissolves pH-independently. The adjuvant coating may be coated using methods common in pharmaceutical technology. Although this coating does not prevent dissolution of ibandronate in the stomach, it was surprising that no significant side effects were observed in clinical studies using ibandronate even at high dosages. Despite the fact that the administration forms are coated with a film which quickly releases the active substance, there are no irritations in the oesophagus when swallowing the tablets, and oesophagitis does not occur. This is particularly advantageous since the administration forms of the invention are also well-tolerated by patients lying in bed.

According to the invention, solid oral formulations of ibandronate are provided, consisting of a core containing the active substance, which is coated with an adjuvant coating free of active substance, which either dissolves independently of the pH value or is removed from the solid oral formulation upon contact with digestive juice. In this way, relatively rapid disintegration of the drug form and release of the active substance within a short period of time are ensured, whereby high local concentrations of the active substance are achieved. The coating may be applied using methods such as film coating, press coating, tablet coating, encapsulating or micro-encapsulating. The release of active substance from the appropriately coated solid administration forms for oral application, such as film tablets, coated tablets, laminated tablets, capsules, or microcapsules, takes place more rapidly as compared to the gastric juice-resistant administration forms. According to the invention, at least 30% of the contained ibandronate dose, but preferably at

least 75% and, in particular, at least about 85% is released rapidly and independently of the pH value within the physiological pH range. Preferably, the time period required to achieve these release percentages is less than 2 hours, more preferably less than 1 hour, with about 1-30 minutes being particularly preferred. It is particularly preferred that the release is about 80-90% within a time period of up to 15 minutes. Conveniently, the release of active substance is estimated within the scope of an in vitro experiment according to well-known standardized procedures.

Surprisingly, rapid release of the active substance does not result in the undesirable side effects usually known for diphosphonic acids as described above, despite the high local concentrations of active substance (i.e., despite the high gradient of active substance) thereby generated in the stomach. Rather, it was found that despite the rapid release of active substance, the problem of occurring gastrointestinal disorders is avoided, quite surprisingly. Furthermore, it has been observed that among patients treated with such rapidly releasing administration forms of ibandronate, there were significantly less cases of nausea, vomiting, pain or diarrhoea than otherwise observed when administering aminobisphosphonates.

The coatings with rapid release of active substance in the meaning of the invention can be applied to all the suitable peroral administration forms such as tablets, capsules, coated tablets, pellets, granulates or powders. These administration forms consist of mixtures of active substances with pharmaceutical adjuvants or of pure active substances. Coating may be performed using various methods common in pharmacy. For example, suitable methods use tablet coating units, film coating units, tablet presses for press coating, encapsulating machines, or micro-encapsulating units, such as facilities for spray freezing and spray embedding, facilities for producing simple or complex coacervates.

In the meaning of the invention, pharmaceutically common or physiologically safe polymers are possible as film-forming agents. Film-forming agents in the meaning of the invention are derived from, e.g., the groups of cellulose derivatives, dextrans, starches and starch derivatives, polymers based on other carbohydrates and derivatives thereof, natural gums such as gum arabic, xanthans, alginates; polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinylpyrrolidone, polymethacrylates and derivatives thereof (Eudragit®), chitosan and derivatives thereof, shellac and derivatives thereof. In addition to these film-forming agents, substances from the class of wax and fat substances may be used to produce the coatings according to the invention.

Preferably, the soluble alkyl- or hydroxyalkylcellulose derivatives such as methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose, or sodium carboxymethylcellulose are possible as cellulose derivatives. In a preferred variant of an embodiment of the invention, methylhydroxypropylcellulose is employed. The usual cellulose derivatives suitable for pharmaceutical purposes, with varying degrees of substitution and/or varying molecular weights corresponding to varying viscosity levels of the aqueous solutions, may be used as suitable film-forming agents on the basis of cellulose. Likewise, insoluble cellulose derivatives such as ethylcellulose may be employed.

In the case of polymethacrylates, cationic copolymerizates of dimethylaminoethyl methacrylate with neutral methacrylic esters (Eudragit® E), copolymerizates of acrylic and methacrylic esters having a low content of

quaternary ammonium groups (described in "Ammonio Methacrylate Copolymer Type A or Type B" USP/NF, Eudragit® RL and RS, respectively), and copolymerizates of ethyl acrylate and methyl methacrylate with neutral character (in the form of an aqueous dispersion, described in "Polyacrylate Dispersion 30 Per Cent" Ph. Eur., Eudragit® NE 30 D) are possible.

Similarly, the use of film-forming agents usually employed in the production of gastric juice-resistant films is possible as long as pH-independently rapid release of the active substance from the appropriately coated administration form, as described above, is ensured, e.g., by a thin layer thickness of the coating or other measures such as an extremely high percentage of pore-forming agents or the like. Anionic copolymerizates of methacrylic acid and methyl methacrylate (described in "Methacrylic Acid Copolymer, Type C" USP/NF, Eudragit® L and S, respectively, or in the form of the Eudragit® L 30 D aqueous dispersion), acidic cellulose derivatives such as cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate and methylhydroxypropylcellulose phthalate, polyvinyl acetate phthalate, etc. may be used as such films.

In principle, all the film-forming agents may be employed alone as well as in mixtures of two or more film-forming agents.

If required, the films may contain additional adjuvants such as plasticizers, pore-forming agents, filling agents, colorants, pigments, antifoam agents, antistick agents, and the like.

According to the invention, polymers and adjuvants possibly required in addition, as were described in the preceding paragraph, are possible for press coating as far as they can be processed by means of press coating technology. In addition, all the pharmaceutically common or physiologically tolerable adjuvants which are suited to form a closed coat by press coating on the drug forms to be covered may be used in the meaning of the invention. In particular, these include adjuvants as are common in conventional tableting, specifically filling agents from the group of carbohydrates such as lactose, saccharose, glucose and other sugars, microcrystalline cellulose, starches and starch derivatives, sugar alcohols such as mannitol, sorbitol, xylitol, inorganic filling agents such as phosphates and carbonates. According to the invention, other adjuvants as required in the production of conventional tablets, such as binding agents, disintegrants, flow agents, release agents, taste improvers, pigments, and coloring agents may be contained in addition to the filling agents.

According to the invention, all the adjuvants described above may be employed for tablet coating, in principle. In addition, special adjuvants for tablet coating may be employed according to the invention, such as palatinite, bentonite, calcium sulfate as filling agents, polyethylene glycol or polyethylene glycol fatty acid esters as release agents, colloid silicic acid as drying agent and structuring agent, magnesium oxide as spreading powder, pharmaceutically common or physiologically safe fats and waxes as glossing agents.

In the meaning of the invention, all the pharmaceutically common capsules such as gelatin hard capsules, soft gelatin capsules, starch capsules are possible as capsules. The capsules may be filled with powders, granulates, pellets or tablets. In general, all the pharmaceutically common solid, liquid and semi-solid formulations may be filled into the capsules of the invention.

For micro-encapsulating the active substance or formulations of the active substance, all the polymeric film-

5

forming agents mentioned above may be used according to the invention. Here, the polymers may be used alone as well as in mixtures of multiple polymers, and also together with other adjuvants, if necessary.

In the following, the invention will be illustrated by way of embodiments which are not intended as limitation.

For example, The ibandronate active substance is employed in amounts of 0.1–100 mg per single dosage unit. Preferably, the dosage is at least ca. 1 mg, 5 mg, 10 mg, or 20 mg as lower limit for the amount of active substance in a single administration form. The upper limit is about 250 mg, particularly 100 mg and 50 mg, respectively.

EXAMPLE 1

Ibandronate-containing core:			
Ibandronate dose [mg] in 200 mg tablet core:	10.0	20.0	50.0
Ibandronate-free coat [mg]:			
Methylhydroxypropylcellulose	5.1425	5.1425	5.1425
Titanium dioxide	2.4650	2.4650	2.4650
Macrogol	1.5000	1.5000	1.5000
Talc	0.8925	0.8925	0.8925
Total film coated	10.0000	10.0000	10.0000

Film-coating is carried out in common apparatus. Coating conditions: tablet charge 140 kg; feed air temperature: 60° C.

EXAMPLE 2

Ibandronate-containing core:			
Ibandronate dose in 100 mg tablet core [mg]:	0.1	2.5	5.0
Ibandronate-free coat [mg]:			
Methylhydroxypropylcellulose	2.057	2.057	2.057
Titanium dioxide	0.986	0.986	0.986
Macrogol	0.600	0.600	0.600
Talc	0.357	0.357	0.357
Total film coated	4.000	4.000	4.000

Film-coating in a conventional 250 l tablet coating tank. Coating conditions: tablet charge 144 kg.

EXAMPLE 3

Ibandronate-containing core:			
Ibandronate dose [mg] in 200 mg tablet core:	10.0	20.0	50.0
Ibandronate-free coat [mg]:			
Talc	2.00	2.00	2.00
Lactose	1.40	1.40	1.40
Methylhydroxypropylcellulose	0.80	0.80	0.80
Titanium dioxide	0.80	0.80	0.80
Macrogol	0.40	0.40	0.40
Ethyl methyl methacrylate copolymer*	0.04	0.04	0.04
Polysorbate	0.04	0.04	0.04
Total film coated	5.48	5.48	5.48

*Employed in the form of Eudragit™ NE 30 D as an aqueous dispersion.

Film-coating in a conventional 15 l tablet coating tank. Coating conditions: tablet charge 13.0 kg.

6

EXAMPLE 4

Ibandronate-containing core:	
Ibandronate dose [mg] in 86 mg tablet core:	10
Ibandronate-free coat [mg]:	
Saccharose	37.844
White clay	8.138
Talc	1.000
Macrogol	2.848
Glucose syrup	2.035
Titanium dioxide	1.628
Polyvidone	0.407
Montan glycol wax	0.100
Total tablet coating applied	54.000

Tablet coating in a conventional 15 l tablet coating tank with dip pipe.

EXAMPLE 7

Ibandronate in laminated tablet	
Ibandronate-containing core:	
Final weight:	86 mg
Format of core:	7 mm in diameter, plane, with facets
Ibandronate dose in tablet core:	10 mg
Ibandronate-free coat:	
Lactose	270 mg
Microcrystalline cellulose:	90 mg
Pressing tool:	12 mm in diameter
Final weight of laminated tablet:	446 mg

Pressing by means of a hand press using conventional procedures.

What is claimed is:

1. A method of treating a bone disease in a patient in need thereof, comprising orally administering to the patient a pharmaceutical formulation comprising a tablet core containing about 0.1 to 100 mg of ibandronate and a coating which is free of ibandronate and has the following proportional composition:

- about 51.425% by weight of methylhydroxypropylcellulose;
- about 24.650% by weight of titanium dioxide;
- about 15.000% by weight of polyethylene glycol; and
- about 8.925% by weight of talc.

2. The method of claim 1, wherein the bone disease is related to a disorder in calcium metabolism.

3. The method of claim 1, wherein the bone disease is selected from the group consisting of hypercalcemia, osteoporosis, tumor osteolysis, and Paget's disease.

* * * * *



US006294196B1

14
178(12) **United States Patent**
Gabel et al.(10) **Patent No.: US 6,294,196 B1**
(45) **Date of Patent: Sep. 25, 2001**(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION
CONTAINING DIPHOSPHONIC ACID OR
SALT THEREOF**5,681,590 10/1997 Bechard et al. .
5,882,656 3/1999 Bechard et al. .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

(75) Inventors: **Rolf-Dieter Gabel**, Schwetzingen;
Walter Preis, Neustadt; **Heinrich**
Woog, Laudenbach, all of (DE)0 275 468 7/1988 (EP) .
WO 93/21907 11/1993 (EP) .
0 583 470 2/1994 (EP) .
0 625 355 11/1994 (EP) .
WO 93/09785 5/1993 (WO) .
WO 93/21907 11/1993 (WO) .
WO 94/05297 3/1994 (WO) .
WO 94/12200 6/1994 (WO) .
WO 95/29679 11/1995 (WO) .
WO 96/41618 12/1996 (WO) .
WO 97/39755 10/1997 (WO) .
WO 00/21540 4/2000 (WO) .
WO 00/21541 4/2000 (WO) .(73) Assignee: **Hoffmann-La Roche Inc.**, Nutley, NJ
(US)(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.(21) Appl. No.: **09/413,990**(22) Filed: **Oct. 7, 1999**(30) **Foreign Application Priority Data**

Oct. 9, 1998 (EP) 98119102

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 9/20**; A61K 9/48;
A61K 9/14; A61K 9/28; A61K 31/66(52) U.S. Cl. **424/464**; 424/465; 424/466;
424/451; 424/452; 424/441; 424/489; 514/108(58) Field of Search 424/489, 451,
424/464, 465, 452, 466, 441; 514/108(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,624,947 11/1986 Blum et al. .
4,711,880 12/1987 Stahl et al. .
4,798,725 1/1989 Patel .
4,859,472 * 8/1989 Demmer et al. 424/489
4,927,814 5/1990 Gall et al. .
4,939,130 7/1990 Jaeggi et al. .
4,980,171 12/1990 Fels, et al. .
5,358,941 10/1994 Bechard et al. .
5,525,354 6/1996 Posti et al. .
5,622,721 4/1997 Dansereau et al. .
5,662,918 9/1997 Winter et al. .

OTHER PUBLICATIONS

English Abstract for Document B1.
English Abstract for Document B2.
Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Printing Com-
pany, Easton, PA pp. 1604-1615 (1985).
Abstract corresponding to WO 97/39755.

* cited by examiner

Primary Examiner—Thurman K. Page
Assistant Examiner—Amy E Pulliam
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—George W. Johnston;
William H. Epstein; Arthur D. Dawson(57) **ABSTRACT**The invention relates to a solid pharmaceutical form of
administration containing a diphosphonic acid or a physi-
ologically compatible salt thereof as the active substance,
wherein the active substance is present in granulate form,
optionally together with pharmaceutical adjuvants in the
inner phase, and the outer phase contains a lubricant in the
form of less than 5% by weight of stearic acid relative to the
total weight of the form of administration.**8 Claims, No Drawings**

PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING DIPHOSPHONIC ACID OR SALT THEREOF

BACKGROUND OF THE INVENTION

The invention relates to a solid pharmaceutical form of administration containing a diphosphonic acid, a physiologically compatible salt or hydrate thereof as the active substance and stearic acid as lubricant in the outer phase. The invention also relates to a process for preparing the form of administration.

Pharmaceutical forms of administration of diphosphonic acids are known for treatment of calcium metabolism diseases. Drugs containing these active substances are used for treating hypercalcaemia and also for treating tumor osteolysis resulting from bone metastases. They can also be successfully used for treatment of osteoporosis and resulting pain.

Since the active substances for treating diseases of this kind frequently have to be administered over a long period, oral application is very advantageous since it is usually more acceptable to the patient.

Oral forms of administration are known in the case of some diphosphonic acids and salts thereof. For example EP-B 0 275 468, EP-B 0 625 355 (both Boehringer Mannheim) and WO 93/21907 (Leiras Oy) disclose pharmaceutical preparations containing clodronic acid (dichloromethylene diphosphonic acid) or salts thereof. WO 93/09785 (Procter & Gamble Pharmaceuticals) discloses oral forms of administration of risedronate (the salt of 3-pyridyl-1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonic acid). WO 93/21907 and WO 93/09785 describe oral forms of administration provided with a coating which dissolves only at pH above 5 or 5.5. The aim is to ensure that the forms of administration travel through the stomach and the active principle is released only in the intestinal tract.

The solid forms of administration of diphosphonic acids or salts thereof described in the prior art contain the active substance and selected pharmaceutical adjuvants, with which the active principle must be compatible, in the inner phase and selected pharmaceutical adjuvants in the outer phase, more particularly for ensuring that the preparation can be easily processed in a capsule-filling machine or tablet press. For example EP-B 0 275 468 describes clodronate-containing drugs with a high proportion of 80–95% active substance, a filler content of 2–10% and a lubricant content of 0–5% in the granulate, to which is added an outer phase in the form of a lubricant, preferably magnesium stearate and talcum, in a proportion of 1–5%.

During the development of a capsule or tablet or other solid form of administration, special attention is usually paid to the adjuvants in the outer phase.

The selection and proportion of a suitable lubricant in the outer phase is particularly important, since it has great influence on the physical properties of the forms of administration under development. The choice and proportion determine whether the substance filling the capsule or tablet can be processed without difficulty on a suitable machine over a prolonged period or whether the tablets stick to the compression moulding dies in the machine. Sufficient lubri-

cant must therefore be added to the outer phase. If however the proportion of lubricant is too high, there may be other adverse effects. For example the granulate may become so water-repellent that the resulting drug disintegrates only slowly and the desired dissolution rate (practically complete release of the active substance after 30 minutes) is not reached.

The following known lubricants can be used in the outer phase: magnesium stearate, calcium stearate, talcum, sodium stearyl fumarate, macrogol or hydrogenated esters of fatty acids with glycerine and stearic acid.

For example in EP-B 0 275 468, which describes oral forms of administration for clodronate, magnesium stearate and talcum are together used as a lubricant in the outer phase. EP-B 0 625 355 (Boehringer Mannheim GmbH) discloses magnesium stearate as the only lubricant in the outer phase of clodronate forms of administration. WO 93/21907 (Leiras Oy, clodronate) Example 1, describes the use of talcum and magnesium stearate as a lubricant in the outer phase and stearic acid as a lubricant in the inner phase. WO 93/09785 (Procter & Gamble, risedronate) Example 3, discloses stearic acid lubricant in a proportion of 5.8% by weight relative to the tablet core.

It has been found, however, that particularly when the proportions of active substance are low, the lubricant or the concentrations thereof are not optimum, since dissolution rates of 85% after 30 minutes, indicating uniform and almost complete release of the active substance, are not obtained or else the dissolution rates fall rapidly after stress through heating above room temperature.

SUMMARY OF THE INVENTION

The object of the invention therefore is to develop a pharmaceutical form for administration as a unit dose, i.e., a pharmaceutical form of administration in which the active substances are diphosphonic acids or physiologically compatible salts thereof and which is stable enough for the active substance to be released uniformly and almost completely within 30 minutes and for no reduction in the rate of dissolution to occur even after temperature stress. This should apply both to high and low contents of active substance in the form of administration.

Surprisingly it has been found that solid forms of administration containing less than 5% by weight of stearic acid lubricant in the outer phase, relative to the total weight of the form of administration, e.g. 0.1 to 4.9% by weight, have dissolution rates of at least 85% after 30 minutes, and the rates do not change even after weeks of exposure to temperatures of 40–50° C. This applies both to low and to high contents of active substance in the form of administration.

Less than 5% by weight stearic acid in the outer phase, relative to the total weight of the form of administration, results on the one hand in a sufficient lubricant effect, so that the tablet or capsule filler does not stick to the processing machines, and on the other hand the granulated active substance does not become water-repellent.

This aspect of the invention therefore relates to solid pharmaceutical dosage forms in which the active substance is a diphosphonic acid or a physiologically compatible salt thereof, wherein the active substance in granulate form,

optionally together with pharmaceutical adjuvants, is present in the inner phase and the outer phase contains a lubricant in the form of stearic acid in proportions of less than 5% by weight relative to the total weight of the form of administration.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, the outer phase of the pharmaceutical form of administration contains a lubricant in the form of stearic acid in proportions of less than 5% by weight relative to the total weight of the form of administration. Preferably, the form of administration contains stearic acid in a proportion of 0.1 to 3%, particularly 0.9 to 3% by weight, relative to the total weight of the form of administration. Particularly, preferably stearic acid is added in a proportion of 1.5 to 2.7% by weight relative to the total weight of the form of administration, in which case the rate of release will be at least 90% (determined by the Paddle method after the USP).

The granulated active substance can contain pharmaceutically acceptable adjuvants and/or additives such as lactose, starch, glucose, mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose or other substances known for this purpose in the art.

The form of administration according to the invention can also contain other pharmaceutical adjuvants in the outer phase, more particularly a disintegrating agent, all known disintegrating agents being usable. More particularly cross-linked polyvinyl pyrrolidone (Crospovidone USPNF) is a preferred disintegrating agent for the purposes of the invention.

The following bisphosphonates are active substances which can be used according to the invention in the form of free acids or pharmaceutically compatible salts or hydrates, particularly sodium salts:

(4-amino-1-hydroxybutylidene)bis-phosphonate (alendronate), (Dichloromethylene)bis-phosphonate (clodronate), [1-hydroxy-3-(1-pyrrolidinyl)-propylidene]bis-phosphonate (EB-1053), (1-hydroxyethylidene)bis-phosphonate (etidronate), [1-hydroxy-3-(methyl pentyl amino)propylidene]bis-phosphonate (ibandronate), [Cycloheptylamino]-methylene]bis-phosphonate (incadronate), (6-amino-1-hydroxyhexylidene)bis-phosphonate (neridronate), [3-(dimethylamino)-1-hydroxypropylidene]bis-phosphonate (olpadronate), (3-amino-1-hydroxypropylidene)bis-phosphonate (pamidronate), [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethylidene]bis-phosphonate (risedronate), [[(4-chlorophenyl)thiol]-methylene]bis-phosphonate (tiludronate), [1-hydroxy-2-imidazo-(1,2-a)pyridin-3-yl ethylidene]bis-phosphonate (YH 529), [1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ethylidene]bis-phosphonate (zoledronate). Ibandronate, etidronate, clodronate, risedronate, pamidronate or alendronate or free acids thereof are preferred active substances according to the invention. These substances and production thereof are known and described e.g. in the following references: U.S. Pat. No. 4,705,651 (Alendronate), U.S. Pat. No. 4,927,814 (Ibandronate), U.S. Pat. Nos. 3,468,935, 3,400,147, 3,475,486 (Etidronate), O. T. Quimby et al., J. Org. Chem. 32, 4111 (1967) (Clodronate), U.S. Pat. No. 4,505,321 (Risedronate) and U.S. Pat. Nos. 4,134,969 and 3,962,432 (Pamidronate).

The proportion of active substance in the form of administration according to the invention can be up to 95% by weight relative to the total weight of the form of administration. Active substance contents of 0.2–30% by weight, relative to the total weight of the form of administration, are particularly preferred. The method according to the invention can particularly preferably be used to make oral forms of administration containing 0.25–100 mg of active substance per unit dose, particularly up to 50 mg per unit dose. The term "unit dose" denotes the discrete form of administration, i.e. the individual tablet or capsule.

Particularly preferred according to the invention is a form of administration in which the active substance is ibandronic acid (1-hydroxy-3-(N-methyl-N-pentyl)amino-propyl-1,1-diphosphonic acid) or physiologically compatible salts thereof, e.g. the sodium salt. In accordance with the present invention, the terms physiologically compatible salt and pharmaceutically acceptable salt are interchangeable.

In order to prepare the form of administration according to the invention, the components in the bowl are mixed. The active substance, preferably together with a conventional binder such as starch paste or polyvinyl pyrrolidone K25, and optionally with addition of pharmaceutically acceptable additives and adjuvants (excipients of the inner phase), is granulated wet, preferably with water. The wet granulate is then dried and screened.

The outer phase is then added to the granulate. Either the components of the outer phase (stearic acid and adjuvant(s)), are first mixed together and added to the granulate in a further step, or the stearic acid and any other adjuvant(s) in the outer phase are added individually and directly to the granulate. The inner phase comprises about at least 80% (particularly preferred 85%) of the total weight of the dosage form, and the outer phase comprises from about 0.1% to about 20% (particularly preferred 15%) of the total weight of the dosage form.

The pharmaceutical compositions of the present invention can be processed according to conventional techniques to produce solid unit dosage forms, for example, tablets, chewing tablets, effervescent tablets, film tablets, dragees and pellets or filled into hard gelatine capsules or sachets. The mixture according to the invention can easily be processed using automatic equipment and then compressed to form tablets or filled into conventional gelatine capsules. Tablets so prepared may be coated with conventional films such as described, e.g., in WO 97/39755.

Accordingly, the invention also relates to a process for producing a solid pharmaceutical form of administration in which the active substance is a diphosphonic acid or a physiologically compatible salt thereof, wherein the active substance is processed by known methods with pharmaceutical adjuvants to obtain a granulate, less than 5% by weight of stearic acid lubricant is added to the resulting inner phase, and optionally further adjuvants are added to the mixture and the mixture is filled into capsules or compressed to form tablets.

The tablets and capsule sizes are preferably so chosen as to give an amount of active substance of 0.25–100 mg per unit dose. This determines the size of the form of administration according to the invention, depending on the bio-

76
180

logical potency of the active substances and any adjuvants capable of increasing it.

The forms of administration produced according to the invention, containing less than 5% by weight stearic acid in the outer phase, result in free-flowing, pourable compositions and do not adhere to the moulds or tools when compressed or filled into capsules.

In comparative tests using magnesium stearate lubricant in identical quantities in the outer phase, an in vitro release rate of 56% was found after 30 minutes. If these capsules were additionally heat-stressed at 40–50° C. in a drying cupboard for several weeks and the rate of release was measured again, the 30-minute value fell to below 30%.

The invention will be additionally described in the following examples without being limited thereto.

Comparative Example 1

Production of 5.0 mg capsules containing 1.8% by weight magnesium stearate lubricant.

Item	Composition	(mg/capsule)
1	Na-Ibandronate, monohydrate	5.63
2	Lactose 200 (D80)	19.37
3	Lactose D30	249.00
4	Polyvinyl pyrrolidone K25	9.00
5	Lactose D30	128.00
6	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	25.00
7	Magnesium stearate	8.00
Weight		444.00

The amount of active substance is equivalent to 5.0 mg free acid.

Processing

A preliminary mixture was made from the active substance (Item 1) and lactose 200 (Item 2). The preliminary mixture was then wet granulated with additional adjuvants such as lactose D30 (Item 3), using polyvinyl pyrrolidone binder (Item 4). Additional lactose (Item 5) was then mixed with the granulate after drying and screening. The additives for the outer phase (Items 6 and 7) were then added individually to the mixture.

The resulting substance was filled into capsules in suitable machines. The capsules were tested as part of in-process control and immediately after production had an in vitro release rate of 56% after 30 minutes. The release rate was determined by the Paddle method after the USP.

Comparative Example 2

Production of 5.0 mg capsules containing 0.91% by weight magnesium stearate lubricant.

Item	Composition	(mg/capsule)
1	Na-Ibandronate, monohydrate	5.63
2	Lactose D80	19.37
3	Lactose D30	249.00

-continued

Item	Composition	(mg/capsule)
4	Polyvinyl pyrrolidone K25	9.00
5	Lactose D30	128.00
6	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	25.00
7	Magnesium stearate	4.00
Weight		440.00

The amount of active substance is equivalent to 5.0 mg free acid.

The capsules were produced as in Comparative Example 1.

The result for in vitro release after 30 minutes was 56%.

The capsules in Comparative Examples 1 and 2 were heat-stressed at 50° C. in a drying oven for a number of weeks, after which the release rate was determined again. This fell to a 30-minute value below 30%.

Example 1

Production of 5.0 mg capsules according to the invention containing a) 0.9 and b) 1.8% by weight stearic acid lubricant.

Item	Composition	a)(mg/capsule)	b)(mg/capsule)
1	Na-Ibandronate, monohydrate	5.63	5.63
2	Lactose D80	19.37	19.37
3	Lactose D30	249.00	249.00
4	Polyvinyl pyrrolidone K25	9.00	9.00
5	Lactose D30	128.00	128.00
6	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	25.00	25.00
7	Stearic acid	(0.9%)4.00	(1.8%)8.00
Weight		440.00	444.00

The amount of active substance is equivalent to 5.0 mg free acid.

The capsule-filling material was produced as in Comparative Examples 1 and 2. As in these Examples, the additives 6 and 7 constituted the outer phase.

After drying and screening, the material was filled into size 0 capsules.

The result for in vitro release after 30 minutes was

a) 90% for the batch containing 4.0 mg stearic acid and

b) 101% for the batch containing 8.0 mg stearic acid.

The capsules in the present Example 1 were also heat-stressed at 50° C. in a drying oven for a number of weeks. The rates of dissolution were then determined and were the same as before heat-stressing.

Example 2

Production of 20 mg tablets according to the invention containing 2.5% by weight stearic acid lubricant.

Item	Composition	(mg/tablet)
1	Na-Ibandronate	21.38
2	Lactose D30	45.52
3	Hydroxypropyl methyl cellulose	2.00
4	Cellulose, microcrystalline	3.00
5	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	5.50
6	Stearic acid	(2.5%)2.00
Weight		79.40

The amount of active substance is equivalent to 20.0 mg of free acid.

Processing

The active substance was mixed with the adjuvants (Items 2, 3 and 4) and wet granulated with water. A mixture constituting the outer phase (Items 5 and 6) was added to the granulate after drying and screening. The material ready for compressing was then compressed to form tablets.

The resulting tablets were tested for the in vitro release rate immediately after production. The value after 30 minutes was 102%.

Example 3

Production of 50 mg tablets according to the invention containing 2.5% by weight stearic acid lubricant.

Item	Composition	(mg/tablet)
1	Na-Ibandronate	53.45
2	Lactose D30	113.80
3	Hydroxypropyl methyl cellulose	5.00
4	Cellulose, microcrystalline	7.50
5	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	13.75
6	Stearic acid	(2.5%)5.00
Weight		198.50

The amount of active substance is equivalent to 50.0 mg of free acid.

Processing

The active substance was mixed with the adjuvants (Items 2, 3 and 4) and wet granulated with water. The constituents of the outer phase (Items 5 and 6) were individually mixed with the granulate after drying and screening. The material ready for pressing was then compressed to form tablets.

During tests on stability at various temperatures up to 40° C., the rate of release was repeatedly determined after various time intervals. Even after 26 weeks at temperatures of 40° C., there were no observable differences from the original rate of release.

Example 4

Production of ibandronate 1.0 mg tablets after granulation in a fluidised bed (batch size for 60,000 tablets).

Item	Composition	g
1	Na-Ibandronate	64.14
2	Lactose	4405.86
3	Polyvinyl pyrrolidone	150.00
4	Cellulose, microcrystalline	900.00
5	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	300.00
6	Stearic acid	120.00
7	Colloidal SiO ₂	60.0

Lactose and 600 g microcrystalline cellulose were granulated with an aqueous solution of polyvinyl pyrrolidone and ibandronate in a fluidised-bed granulator (Aeromatic type). The wet granulate was dried in the fluidised bed (Aeromatic type), passed through a 1.0 mm screen, mixed with disintegrant, lubricant, flow-regulator and 300 g microcrystalline cellulose (Turbula-type mixer, mixing time 10 minutes) and converted into tablets in a tableting press (Korsch type) having a capacity of 60,000 tablets per hour.

The amount of active substance per tablet is equivalent to 1.0 mg of free acid.

Example 5

Production of ibandronate 2.5 mg film coated tablets after granulation in a fluidised bed

Item	Composition	mg/coated tablet
1	Na-Ibandronate monohydrate	2.813
2	Lactose monohydrate	71.687
3	Polyvinyl pyrrolidone	2.500
4	Cellulose, microcrystalline	15.000
5	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	5.000
6	Stearic acid	2.000
7	Colloidal SiO ₂	1.000
Core Weight		100.000
8	Coating material (dry weight)	4.000
Total Weight		104.000

The amount of active substance per tablet is equivalent to 2.5 mg of free acid.

Lactose and a part (2/3) of the microcrystalline cellulose were granulated with an aqueous solution of polyvinyl pyrrolidone and ibandronate in a fluidised-bed granulator (Aeromatic type). The wet granulate was dried in the fluidised bed (Aeromatic type), passed through a screen, mixed with disintegrant, lubricant, flow-regulator and the rest of the microcrystalline cellulose and converted into tablets in a tableting press.

Example 6

Production of ibandronate 20 mg film coated tablets after granulation in a fluidised bed

Item	Composition	mg/coated tablet
1	Na-Ibandronate monohydrate	22.500
2	Lactose monohydrate	52.000
3	Polyvinyl pyrrolidone	2.500
4	Cellulose, microcrystalline	15.000

19
183

-continued

Item	Composition	mg/coated tablet
5	Polyvinyl pyrrolidone, cross-linked	5.000
6	Stearic acid	2.000
7	Colloidal SiO ₂	1.000
Core Weight		100.000
8	Coating material (dry weight)	4.000
Total Weight		104.000

The amount of active substance per tablet is equivalent to 20 mg of free acid.

Lactose, a part (2/3) of the microcrystalline cellulose and ibandronate were granulated with an aqueous solution of polyvinyl pyrrolidone in a fluidised-bed granulator (Acromatic type). The wet granulate was dried in the fluidised bed (Aeromatic type), passed through a screen, mixed with disintegrant, lubricant, flow-regulator and the rest of the microcrystalline cellulose and converted into tablets in a tableting press and coated using conventional equipment.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition in solid unit dosage form, said dosage form comprising an inner phase containing as the active substance ibandronic acid, or a physiologically compatible salt or hydrate thereof, said active substance being present in the dosage form in an amount of from about 0.2% to 30% by weight of the dosage form, and an outer phase containing stearic acid in an amount of about less than 5% by weight of the dosage form, wherein said

inner phase comprises about at least 80% by weight of the dosage form and said outer phase comprises from about 0.1% to 20% by weight of the dosage form.

2. The composition according to claim 1, wherein the outer phase of the dosage form contains stearic acid in an amount of from about 0.1 to about 3% by weight of said dosage form.

3. The composition according to claim 1, wherein the outer phase of the dosage form contains stearic acid in an amount of from about 0.98 to about 3% by weight of said dosage form.

4. The composition according to claim 1, wherein the outer phase of the dosage form contains stearic acid in an amount of from about 1.5 to about 2.7% by weight of said dosage form.

5. The composition according to claim 1, wherein the active substance is present in said dosage form in an amount of from about 0.5 to about 50 mg.

6. The composition according to claim 1, wherein the outer phase of said dosage form contains a disintegrating agent.

7. The composition according to claim 6, wherein the disintegrating agent is cross-linked polyvinyl pyrrolidone.

8. The composition according to claim 1, wherein said solid unit dosage form is selected from the group consisting of tablets, capsules, film tablets, dragees, pellets, effervescent tablets, chewing tablets and granulates in sachets.

* * * * *

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 November 2006 (30.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/125496 A2

(51) International Patent Classification: **Not classified**

(74) Agents: MINOJA, Fabrizio et al., Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Plinio, 63, I-20169 Milano (IT).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/003348

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 12 April 2006 (12.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/684,532 26 May 2005 (26.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
FLAMMA S.P.A. [IT/IT]; Via Bedeschi 22, I-24040 Chignolo d'Isola (IT).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MARRA, Alessandro [IT/IT]; Via Intoni 5, I-83031 Ariano Irpino (IT). DONDONI, Alessandro [IT/IT]; Via Mascheraio 44, I-44100 Ferrara (IT). BIGNOZZI, Carlo, Alberto [IT/IT]; Via Valle Rillo 7, I-44100 Ferrara (IT). CANEVOTTI, Renato [IT/IT]; Via Adda 13, I-24049 Concorezzo (IT). NEGRISOLI, Gian Paolo [IT/IT]; Via Monte Bastia 16, I-24129 Bergamo (IT). DISSETTE, Valeria [IT/IT]; Via Po 3, I-45011 Adria (IT).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING ACTIVE PHARMACEUTICAL PRINCIPLES ABSORBED ON TITANIUM DIOXIDE NANOPARTICLES

(57) Abstract: The invention provides methods for the adsorption of an active pharmaceutical ingredient on titanium dioxide nanoparticles which can be orally ingested allowing the drug release into the intestine without causing side effects to the upper gastrointestinal region.

WO 2006/125496 A2

27
185

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 April 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/030177 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/20**, 31/66

(74) Agents: **WAIN, Christopher, Paul et al.**; A.A. Thornton & Co., 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2004/004146

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:

29 September 2004 (29.09.2004)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1023/MUM/2003

29 September 2003 (29.09.2003) IN

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **CIPLA LIMITED** [IN/IN]; 289 Bellasis Road, Mumbai Central, Mumbai 400 008 (IN).

(71) Applicant (*for MW only*): **WAIN, Christopher, Paul** [GB/GB]; A.A. Thornton & Co., 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **LULLA, Amar** [IN/IN]; 131 Maker Towers "L", 13th Floor, Cuffe Parade, Colaba, Mumbai 400 005, Maharashtra (IN). **MALHOTRA, Geena** [IN/IN]; 4 Anderson House, Opposite Mazgaon Post Office, Mazgaon, Mumbai 400 010, Maharashtra (IN).

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **PHARMACEUTICAL FORMULATION WITH IMPROVED STABILITY**

(57) Abstract: There is provided an oral formulation which includes an intragranular phase comprising a bisphosphonic acid derivative and at least one carbohydrate alcohol, together with an aqueous binder. There is also provided a process of preparing the same and a therapeutic method employing such a formulation in the treatment of various skeletal diseases, such as systemic bone diseases including osteoporosis, osteoarthritis, Paget's disease, osteomalacia, multiple myeloma, and other forms of cancer, steroid therapy wherein the skeletal system is effected and age-related loss of bone mass, local disorders such as bone fractures and other such related disorders.



WO 2005/030177 A2



US 20060051412A1

22
186(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2006/0051412 A1**
(43) **Pub. Date:** **Mar. 9, 2006**
Petereit et al.(54) **METHOD FOR PRODUCING AN
IMMEDIATELY DECOMPOSING ORAL
FORM OF ADMINISTRATION WHICH
RELEASES ACTIVE INGREDIENTS**(75) **Inventors:** **Hans-Ulrich Petereit**, Darmstadt (DE);
Christian Meier, Darmstadt (DE);
Adreas Gryczke, Griesheim (DE)

Correspondence Address:

**OBLON, SPIVAK, MCCLELLAND, MAIER &
NEUSTADT, P.C.**
1940 DUKE STREET
ALEXANDRIA, VA 22314 (US)(73) **Assignee:** **ROEHM GMBH & CO. KG**, Darmstadt
(DE)(21) **Appl. No.:** **10/542,283**(22) **PCT Filed:** **Nov. 21, 2003**(86) **PCT No.:** **PCT/EP03/13059**(30) **Foreign Application Priority Data**

Jan. 28, 2003 (DE)..... 103 04 403.5

Publication Classification(51) **Int. Cl.**
A61K 9/20 (2006.01)
B27N 3/00 (2006.01)
(52) **U.S. Cl.** **424/464; 264/109**(57) **ABSTRACT**

The invention relates to a method for producing an oral form of administration which decomposes immediately and releases active ingredients in the mouth. According to said method, (a) an anionic pharmaceutical active ingredient is intensively mixed with (b) a copolymer consisting of radically polymerized C₁-C₄ esters of the acrylic acid or methacrylic acid and other (meth)acrylate monomers containing functional tertiary amino groups, and (c) between 5 and 50 wt. %, in relation to (b), of a C₁₂-C₂₂ carboxylic acid in the melted mass; the mixture is solidified and ground to form a powder containing active ingredients having an average particle size of 200 µm or less; and the powder is encapsulated in a water-soluble matrix consisting of pharmaceutically standard adjuvants, on the condition that no more than 3 wt. %, in relation to the copolymer, of emulsifiers with an HLB value of at least 14 must be contained therein. The invention also relates to the powder containing active ingredients and the uses of the same.



US 20040121007A1

23
187(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2004/0121007 A1**
Kaestle et al. (43) **Pub. Date: Jun. 24, 2004**(54) **HIGH DOSE ORAL FORMULATION OF
BISPHOSPHONATE AND A PROCESS FOR
MAKING THEREOF**(30) **Foreign Application Priority Data**

Dec. 20, 2002 (EP) 02028745.4

(76) Inventors: **Hans-G Kaestle**, Buggingen (DE);
Bernard Meyer, Dietwiller (FR)**Publication Classification**(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 31/675**; **A61K 9/20**(52) **U.S. Cl.** **424/465**; **514/89**; **514/102**Correspondence Address:
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
PATENT LAW DEPARTMENT
340 KINGSLAND STREET
NUTLEY, NJ 07110(57) **ABSTRACT**(21) Appl. No.: **10/639,010**

The invention relates to a high dose oral formulation of bisphosphonates and to a process for the preparation of such formulations.

(22) Filed: **Aug. 12, 2003**



US 20060018933A1

24
188(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2006/0018933 A1**
Vaya et al. (43) **Pub. Date: Jan. 26, 2006**(54) **NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEM**(30) **Foreign Application Priority Data**(76) Inventors: **Navin Vaya, Gujarat (IN); Rajesh
Singh Karan, Gujarat (IN); Sunil
Sadanand Nadkarni, Gujarat (IN);
Vinod Kumar Gupta, Gujarat (IN)**Aug. 5, 2002 (IN)..... 698/MUM/2002
Aug. 5, 2002 (IN)..... 696/MUM/2003
Jan. 22, 2003 (IN)..... 81/MUM/2003**Publication Classification**Correspondence Address:
**HEDMAN & COSTIGAN P.C.
1185 AVENUE OF THE AMERICAS
NEW YORK, NY 10036 (US)**(51) **Int. Cl.**
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(52) **U.S. Cl.** **424/400; 424/472**(21) Appl. No.: **11/134,631**(22) Filed: **May 19, 2005****Related U.S. Application Data**(63) Continuation-in-part of application No. 10/630,348,
filed on Jul. 29, 2003.(57) **ABSTRACT**

A novel modified release dosage form comprising of a high solubility active ingredient, which utilizes dual retard technique to effectively reduce the quantity of release controlling agents. Present invention can optionally comprise additionally another active ingredient as an immediate release form or modified release form. Present invention also relates to a process for preparing the said formulation.

25
189

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/095029 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61P 19/10**,
A61K 31/663

(21) International Application Number: PCT/EP03/04629

(22) International Filing Date: 2 May 2003 (02.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02010136.6 10 May 2002 (10.05.2002) EP

(71) Applicant: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors: **BAUSS, Frieder**; Rottstrasse 11, 67141
Neulhofen (DE). **PICHLER, Bernhard**; Boettgerstrasse
10a, 68775 Ketsch (DE). **TURLEY, Stephen**; Haselrain
17, CH-4103 Bottmingen (CH).

(74) Agent: **KJELLSAA-BERGER, Hanny**; Grenzacher-
strasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/095029 A1

(54) Title: BISPHOSPHONIC ACID FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF OSTEOPOROSIS

(57) Abstract: The present invention refers to the use of bisphosphonic acids or pharmaceutically acceptable salts thereof for the manufacture of medicaments for the prevention or the treatment of disorders characterized by pathologically increased bone resorption, especially for the prevention and treatment of osteoporosis.

26
190

United States Patent [19]

Short et al.

[11] 4,072,535

[45] Feb. 7, 1978

[54] PRECOMPACTED-STARCH BINDER-DISINTEGRANT-FILLER MATERIAL FOR DIRECT COMPRESSION TABLETS AND DRY DOSAGE CAPSULES

[75] Inventors: Rolland W. P. Short; Frank Verbanac,
both of Decatur, Ill.

[73] Assignee: A. E. Staley Manufacturing
Company, Decatur, Ill.

[21] Appl. No.: 617,133

[22] Filed: Sept. 26, 1975

Related U.S. Application Data

[60] Continuation-in-part of Ser. No. 102,033, Dec. 28,
1970, abandoned, which is a division of Ser. No.
839,590, July 7, 1969, Pat. No. 3,622,677, which is a
continuation-in-part of Ser. No. 646,496, June 16, 1967,
abandoned.

[51] Int. Cl.² C08L 3/02

[52] U.S. Cl. 106/210; 127/32

[58] Field of Search 106/210; 127/32

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,098,293	11/1937	Jefferies	127/32
2,168,524	8/1939	Horesi	127/32
2,845,367	7/1958	Alt et al.	127/32
3,119,719	1/1964	Kott et al.	127/32
3,137,592	6/1964	Protzman et al.	127/32
3,171,747	3/1965	Kessinger	99/93
3,196,044	7/1965	Kott	127/33
3,399,081	8/1968	Bernetti	127/71
3,622,677	11/1971	Short	424/361

OTHER PUBLICATIONS

Chem. Abst. 54:23,184.

Primary Examiner—Theodore Morris

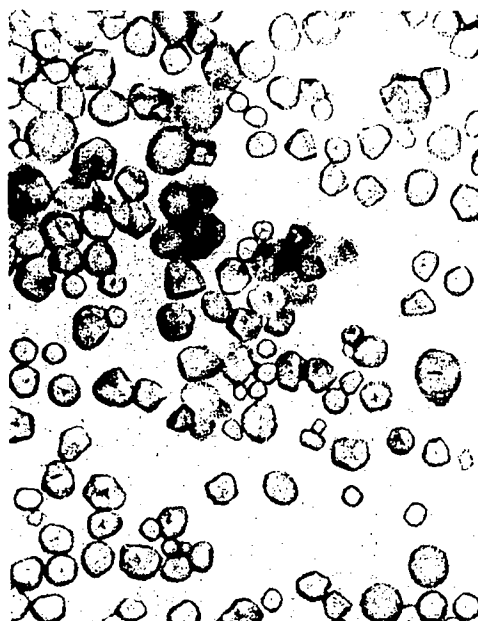
Attorney, Agent, or Firm—Howard J. Barnett; Charles J.
Meyerson

[57] ABSTRACT

A free-flowing binder-disintegrant powder material consisting essentially of a precompact-starch powder, especially adapted for use in direct compression tabletting machines to produce non-friable tablets having excellent disintegration properties. This precompact-starch powder is also useful as a free-flowing filler for blending with dry powder ingredients in dry-dosage capsules. The precompact-starch powder is obtained by subjecting an ungelatinized granular starch to physical compaction without supplementary thermal energy, but with sufficient mechanical energy input to obtain a precompact-starch having birefringent granules and non-birefringent fragments of granules and some aggregates of granules and fragments, and then dried to a moisture content of 9-16% total weight basis. After precompacting, the starch is pulverized to form a free-flowing powder having a loose bulk density of 0.5 to about 0.7 grams per milliliter. The precompact-starch powder is essentially free of +40 mesh particles, at least 90% of the particles are -80 mesh, at least about 10% is +270 mesh, and from about 30% to 90% is -270 mesh size on a total weight basis (U.S. Standard Sieve Series, A.S.T.M. Specifications).

Cold water solubility of the precompact-starch powder is in the range of from 4% to about 40% by weight, preferably about 10% to 20% by weight, and this powder is capable of being formed into a hard, non-friable tablet in combination with other active ingredients in a direct compression tabletting machine, the precompact-starch powder being dually functional as both a binder and disintegrant. The resulting tablet has a hardness index of at least about 4 kilograms, preferably at least 8 kilograms, a friability loss of less than 1% by weight, a swelling power of 2.5 to about 12, preferably at least 8, and is capable of effectively disintegrating when placed in water.

11 Claims, 4 Drawing Figures



United States Patent

Tsumura et al.

[15] 3,692,896

[45] Sept. 19, 1972

[54] PROCESS FOR THE PREPARATION OF WATER-SOLUBLE TABLETS

- [72] Inventors: Jusha Tsumura, Tokyo; Isumi Imaseki, Tokyo; Michio Nagasawa, Shizuoka-ken, all of Japan
[73] Assignee: Isumura Juntendo Co., Ltd., Tokyo, Japan
[22] Filed: March 3, 1971
[21] Appl. No.: 120,709

Related U.S. Application Data

- [63] Continuation-in-part of Ser. No. 783,716, Dec. 13, 1968, abandoned.

[30] Foreign Application Priority Data

June 14, 1968 Japan43/40601

- [52] U.S. Cl.424/78, 99/77.1, 99/140, 264/123, 264/300, 424/44, 424/358
[51] Int. Cl.A61j 3/10
[58] Field of Search424/358, 78; 99/77.1, 140; 264/117, 123, 300

[56] References Cited

UNITED STATES PATENTS

- | | | | |
|-----------|---------|-----------------------|-----------|
| 3,424,842 | 1/1969 | Nurnberg..... | 424/227 X |
| 3,347,682 | 10/1967 | Rosenstein et al..... | 424/361 X |
| 3,459,858 | 8/1969 | Granatek et al..... | 424/227 |
| 3,511,914 | 5/1970 | Wolkoff et al..... | 424/263 |

OTHER PUBLICATIONS

Miller et al. J.A.Ph.A. Sci. Ed. 43(8); 486-488 Aug. 1954 "The Use of Polyethylene Glycol as a Binder in Tablet Compression"

Primary Examiner—Shep K. Rose
Attorney—Sughrue, Rothwell, Mion, Zinn & Macpeak

[57] ABSTRACT

There is provided, a process for the preparation of quickly dissolving water-soluble, clear, aqueous solution forming tablets, which comprises:

(a) directly compressing by means of a single punching tablet machine, having an upper punch and a lower punch, a mixture obtained by mixing powder or powders of water-soluble main ingredients with supermicro particle powdered polyethylene glycol 4,000, 6,000, and mixtures thereof, as the essential direct compression tablet lubricant, with required water-soluble conventional tablet diluents, binders, and disintegrants, and

(b) subsequently, ejecting the tablets thus produced from said machine,

the improvement which comprises compressing with the upper punch with an upper punch pressure of 2,000 Kg., while maintaining said upper punch and said lower punch at a pressure sufficient to create a transmission value to the fixed lower punch of greater than 85, which value is derived from the following formula:

$$\text{Transmission value} = (\text{pressure of lower punch} / \text{pressure of upper punch}) \times 100$$

when supermicro particle powdered polyethylene glycol having a particle size ranging from 1.0 to 5.0 microns, is provided as the essential direct compression tablet lubricant,

said improvement enhancing lubricity during direct compression at an upper punch pressure of 2,000 Kg., and thus reducing the 70 Kg., ejection force required for ejecting such tablets from said machine to below 70 Kg.

8 Claims, No Drawings

28
192

United States Patent

[11] 3,619,292

[72] Inventors Robert E. Brouillard;
Charles L. Griffith, both of Cedar Rapids,
Iowa
[21] Appl. No. 744,645
[22] Filed July 15, 1968
[45] Patented Nov. 9, 1971
[73] Assignee Penick & Ford, Limited
Cedar Rapids, Iowa

[56]

References Cited

OTHER REFERENCES

A. Lachmann, Food Engineering, 38, 140, 143, 145 (May 1966).

Primary Examiner—Morris O. Wolk
Assistant Examiner—Sidney Marantz
Attorney—Dawson, Tilton, Fallon & Lungmus

[54] TABLETS AND METHOD OF FORMING 9 Claims, No Drawings

[52] U.S. Cl. 127/29,
8/79, 99/134 R, 99/DIG. 4, 127/63, 264/122,
424/358, 424/361, 424/362, 424/363
[51] Int. Cl. C13F 3/00
[50] Field of Search 127/29, 30,
63; 99/DIG. 4

ABSTRACT: Masecuite Aggregated Total Sugar granules are employed as a binder or binder-filler in the manufacture of compressed tablets, preferably by direct compression of a particulate tableting composition into which the Total Sugar granules have been blended. In some embodiments, the Total Sugar granules also function as an absorbent carrier, and/or as a tablet disintegrator or solubilizer. The Masecuite Aggregated Total Sugar (MATS) granules of high D.E. comprise generally spherical aggregates of cohered microcrystals of dextrose internally containing the residual oligosaccharides of the starch hydrolysis in solid solution, the granules being free-flowing, nonhygroscopic, porous and compressible.

29
193

United States Patent

[11] 3,627,583

[72] Inventors **John P. Troy**
Hicksville;
Anthony Monti, Irvington; Frank J. Lynch,
Staten Island, all of N.Y.; Charles B. Broeg,
Short Hills, N.J.
[21] Appl. No. **820,285**
[22] Filed **Apr. 29, 1969**
[45] Patented **Dec. 14, 1971**
[73] Assignee **SuCrest Corporation**
New York, N.Y.

3,169,888 2/1965 Ryan 127/29 X

OTHER REFERENCES

G. Milosovich, Drug and Cosmetic Industry, 92(5), 557-558, 656, 662-669 (1963).

Primary Examiner—Joseph Scovronek

Assistant Examiner—Sidney Marantz

Attorney—Kenyon & Kenyon Reilly Carr & Chapin

[54] DIRECT COMPRESSION VEHICLES 10 Claims, No Drawings

[52] U.S. Cl. 127/29,
8/79, 99/26, 99/134 R, 99/141 A, 127/63,
424/154, 424/156, 424/157, 424/158, 424/230,
424/280, 424/358, 424/361
[51] Int. Cl. C13f 3/00
[50] Field of Search 127/29, 30,
63; 99/DIG. 4

[56] References Cited UNITED STATES PATENTS

3,305,447 2/1967 Reimers 127/30 X

ABSTRACT: Tablets are formed directly without granulation or slugging from a mixture of an active material, such as a therapeutic material, and as a direct compression vehicle, a dry, free-flowing, granular sugar composition comprising generally spherical, porous, firm agglomerates of 100 parts of solid sugar in from about 0.1 to about 30 parts of a cementum or matrix. The sugar agglomerates are obtained by:

1. Spraying a particulate solid sugar with an aqueous solution of binder;

2. Providing the resulting mixture with sufficient high intensity agitation to uniformly intermingle the sugar and binder and to build up agglomerates of a desired size;

3. "Snowballing" the agglomerates to impart a general spherical shape thereto and to firm or densify the agglomerate;

4. Drying, and if necessary,

5. Separating over- and undersized agglomerates. The mixture may also contain additives such as colors, flavorants and the like.

United States Patent

[11] 3,622,677

[72] Inventors **Rolland W. P. Short;**
Frank Verbanac, both of Decatur, Ill.
 [21] Appl. No. **839,590**
 [22] Filed **July 7, 1969**
 [45] Patented **Nov. 23, 1971**
 [73] Assignee **A. E. Staley Manufacturing Company**
Decatur, Ill.
Continuation-in-part of application Ser. No.
646,496, June 16, 1967, now abandoned.
This application July 7, 1969, Ser. No.
839,590

[56] **References Cited**
UNITED STATES PATENTS
 3,034,911 5/1962 McKee et al. 106/210
 3,101,299 8/1963 Ferrand 424/361 X
 3,424,842 1/1969 Nurnberg 424/94
 3,453,368 7/1969 Magid 424/280
 3,490,742 1/1970 Nichols et al. 252/99

Primary Examiner—Shep K. Rose
Attorney—Charles J. Neyerson

[54] **COMPRESSED TABLETS CONTAINING**
COMPACTED STARCH AS BINDER-
DISINTEGRANT INGREDIENT
8 Claims, 4 Drawing Figs.

[52] **U.S. CL.** **424/361,**
 106/210, 424/229, 424/230, 424/280, 424/300,
 424/324, 252/1,99, 71/77, 99/140, 8/79, 264/118,
 127/32
 [51] **Int. Cl.** **A61J 3/10**
 [50] **Field of Search** **424/361;**
 252/1

ABSTRACT: A directly compressed tablet containing as a binder-disintegrant ingredient, a partially cold-water soluble, cold-water swelling starch material derived from compacted granular starch, e.g. compacted native corn starch. The compacted granular starch is a superficially dry, free-flowing powder in which the starch is in the form of a mixture of birefringent granules and nonbirefringent fragments of granules, in which some aggregates of granules and fragments are present. The use of the starch binder-disintegrant ingredient allows active ingredients, e.g. pharmaceuticals, to be tabletted by direct compression.

30
194

81
195

Active Ingredient Search Results from "OB_Rx" table for query on "ibandronate."

Appl No	TE Code	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
<u>021858</u>		Yes	IBANDRONATE SODIUM	INJECTABLE; INTRAVENOUS	EQ 3MG BASE/3ML	BONIVA	ROCHE
<u>021455</u>		Yes	IBANDRONATE SODIUM	TABLET; ORAL	EQ 150MG BASE	BONIVA	ROCHE
<u>021455</u>		Yes	IBANDRONATE SODIUM	TABLET; ORAL	EQ 2.5MG BASE	BONIVA	ROCHE

[Return to Electronic Orange Book Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research

Office of Generic Drugs

Division of Labeling and Program Support

Update Frequency:

Orange Book Data - **Monthly**Generic Drug Product Information & Patent Information - **Daily**

Orange Book Data Updated Through November, 2008

Patent and Generic Drug Product Data Last Updated: December 22, 2008

Search results from the "OB_Rx" table for query on "021455."

Active Ingredient: IBANDRONATE SODIUM
Dosage Form;Route: TABLET; ORAL
Proprietary Name: BONIVA
Applicant: ROCHE
Strength: EQ 2.5MG BASE
Application Number: 021455
Product Number: 001
Approval Date: May 16, 2003
Reference Listed Drug: Yes
RX/OTC/DISCN: RX
TE Code:
Patent and Exclusivity Info for this product: [View](#)

Active Ingredient: IBANDRONATE SODIUM
Dosage Form;Route: TABLET; ORAL
Proprietary Name: BONIVA
Applicant: ROCHE
Strength: EQ 150MG BASE
Application Number: 021455
Product Number: 002
Approval Date: Mar 24, 2005
Reference Listed Drug: Yes
RX/OTC/DISCN: RX
TE Code:
Patent and Exclusivity Info for this product: [View](#)

[Return to Electronic Orange Book Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research

Office of Generic Drugs

Division of Labeling and Program Support

Update Frequency:

Orange Book Data - **Monthly**

Generic Drug Product Information & Patent Information - **Daily**

Orange Book Data Updated Through November, 2008

Patent and Generic Drug Product Data Last Updated: December 22, 2008

Search results from the "OB_Rx" table for query on "021455."

Active Ingredient: IBANDRONATE SODIUM
Dosage Form;Route: TABLET; ORAL
Proprietary Name: BONIVA
Applicant: ROCHE
Strength: EQ 2.5MG BASE
Application Number: 021455
Product Number: 001
Approval Date: May 16, 2003
Reference Listed Drug: Yes
RX/OTC/DISCN: RX
TE Code:
Patent and Exclusivity Info for this product: [View](#)

Active Ingredient: IBANDRONATE SODIUM
Dosage Form;Route: TABLET; ORAL
Proprietary Name: BONIVA
Applicant: ROCHE
Strength: EQ 150MG BASE
Application Number: 021455
Product Number: 002
Approval Date: Mar 24, 2005
Reference Listed Drug: Yes
RX/OTC/DISCN: RX
TE Code:
Patent and Exclusivity Info for this product: [View](#)

[Return to Electronic Orange Book Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research

Office of Generic Drugs

Division of Labeling and Program Support

Update Frequency:

Orange Book Data - **Monthly**

Generic Drug Product Information & Patent Information - **Daily**

Orange Book Data Updated Through November, 2008

Patent and Generic Drug Product Data Last Updated: December 22, 2008

34
198**Patent and Exclusivity Search Results from query on Appl No 021455 Product 001 in the OB_Rx list.****Patent Data**

Appl No	Prod No	Patent No	Patent Expiration	Drug Substance Claim	Drug Product Claim	Patent Use Code	Delist Requested
<u>021455</u>	001	4927814	Mar 17, 2012	Y	Y	<u>U-642</u>	
<u>021455</u>	001	4927814	Mar 17, 2012	Y	Y	<u>U-700</u>	
<u>021455</u>	001	6143326	Apr 21, 2017			<u>U-642</u>	
<u>021455</u>	001	6294196	Oct 7, 2019		Y		
<u>021455</u>	001	7410957	May 6, 2023			<u>U-887</u>	

Exclusivity Data

Appl No	Prod No	Exclusivity Code	Exclusivity Expiration
<u>021455</u>	001	<u>NCE</u>	May 16, 2008

Additional information:

1. Patents are published upon receipt by the Orange Book Staff and may not reflect the official receipt date as described in 21 CFR 314.53(d)(5).
2. Patents listed prior to August 18, 2003 are flagged with method of use claims only as applicable and submitted by the sponsor. These patents may not be flagged with respect to other claims which may apply.

[View a list of all patent use codes](#)[View a list of all exclusivity codes](#)[Return to Electronic Orange Book Home Page](#)

FDA/Center for Drug Evaluation and Research

Office of Generic Drugs

Division of Labeling and Program Support

Update Frequency:

Orange Book Data - **Monthly**Generic Drug Product Information & Patent Information - **Daily**

Orange Book Data Updated Through November, 2008

Patent and Generic Drug Product Data Last Updated: December 22, 2008

temperaturas inferiores a 30 °C la velocidad disminuye significativamente. En las farmacopeas, de forma que cuando "no permanece en forma" formado por fragmentos de la tableta".

de disgregación para cápsulas.

ión para cápsulas entéricas disponibles en el mercado. El paso a través del tubo a Farmacopea Europea requiere que las tabletas se integren durante dos horas en un período de una hora para simular las condiciones de uso.

del tubo oscilante

LÍMITE DE TIEMPO (min) PARA EL PUNTO FINAL
30
15
20
15
15
.

de hacer una predicción de la velocidad de disolución, que establece una única farmacopea que prescribe dos métodos, uno para realizar

los ensayos de disolución de comprimidos, y que se describen detalladamente en la parte del capítulo correspondiente a esta forma de dosificación. Igual que ocurre con los ensayos de disgregación, el empleo de dispositivos diseñados para comprimidos plantea algunos problemas. Así, en el método del cesto rotatorio, la gelatina puede adherirse al tamiz del fondo del tubo y ocluir algunos de sus orificios; en el método de las paletas, las cápsulas tienden a flotar en la superficie del medio de disolución, haciéndose necesaria su incorporación en un cestillo de malla metálica cerrado que le confiera peso suficiente para mantenerse en el fondo. Habitualmente, se extrae una muestra del medio de disolución al final del tiempo especificado por la farmacopea y se analiza el contenido de fármaco. La cantidad de principio activo cedido a partir de la cápsula no debe ser inferior a la proporción especificada.

En el caso de las cápsulas blandas, cuyo material de relleno es de naturaleza oleosa, ninguno de estos dos dispositivos es adecuado, ya que el aceite flota sobre la superficie del medio y los perfiles de disolución obtenidos no son representativos de la situación real. Para superar este inconveniente algunas farmacopeas incluyen también dispositivos de flujo continuo para llevar a cabo este tipo de ensayo (7ª Ed. PhFX).

Algunas farmacopeas, como la europea y la USP, incluyen ensayos de disolución de cápsulas de "liberación modificada", en los cuales el tiempo de disolución debe adaptarse a las características de la formulación ensayada. Así, por ejemplo la USP XXI presenta dos tipos de cápsulas de fenitoína sódica, una de "rápida" liberación y otra de liberación "prolongada", las cuales pueden diferenciarse por el ensayo de disolución. Así, las primeras deben haber liberado el 85% del principio activo en 30 minutos, mientras que las de liberación prolongada no han de haber cedido más del 40 % a los 30 minutos y tienen que mantenerse liberando el fármaco a los 60 y 120 minutos.

2.2. Comprimidos

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada (se calcula que representan entre el 40% y el 70% de todas las formas de dosificación). La mayoría de los comprimidos están destinados a la administración de fármacos por vía oral, aunque también pueden ser administrados por otras vías alternativas como la vaginal o la subcutánea. Asimismo, pueden emplearse para la preparación extemporánea de soluciones. Los comprimidos orales suelen ser deglutidos con el fin de ejercer, previa absorción en el tracto gastrointestinal, efectos sistémicos. No obstante, algunos deben disolverse previamente en agua (por ejemplo, los comprimidos efervescentes) o permanecer en la cavidad bucal para ejercer

una acción local, como es el caso de ciertos antisépticos, antifúngicos, corticoides, etc., o permitir la absorción del fármaco en la misma (como es el caso de los comprimidos sublinguales).

Los comprimidos pueden variar en lo relativo a su forma, tamaño y peso. A las formas cilíndricas tradicionales se han incorporado comprimidos con sección cuadrada, ovoide, rómbica, etc. El tamaño suele oscilar entre 5 y 17 mm y el peso entre 0,1 y 1,0 g, dependiendo de la dosis de principio activo, de sus características y del uso a que esté destinado el comprimido. Los comprimidos pueden llevar grabado en su superficie su designación, la dosis, una marca apropiada para su identificación y un surco o cruz para que puedan dividirse fácilmente. La figura 2.20 recoge las formas más habituales de presentación de esta forma farmacéutica.

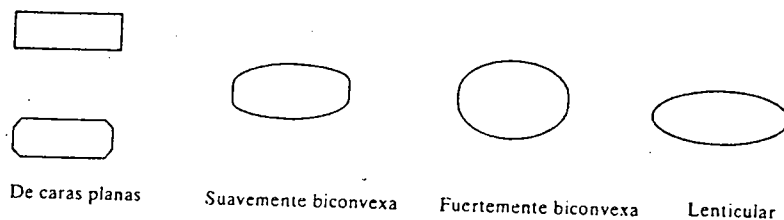


FIGURA 2.20. Formas más habituales de presentación de comprimidos.

2.2.1. Evolución histórica

Se atribuye al químico inglés Willian Brockedon la preparación, en 1843, de los primeros comprimidos de bicarbonato potásico como consecuencia del impulso que experimentó la mecánica de la compresión con la introducción del prensado de grafito en la fabricación de minas de lápices. El procedimiento de compresión de polvos en la tecnología farmacéutica fue introducido, el mismo año, como patente de Brockedon para la producción de "píldoras, pastillas y minas de lápices por presión en matrices". Las primeras patentes para máquinas de comprimir datan de los años 1874-1876 y fueron introducidas por los técnicos norteamericanos McFerran, Remington y Dunron. El término "comprimido" (*compressed tablet*) se debe a los hermanos Wyeth, quienes lo registraron en 1877 para proteger y restringir su uso. Las farmacopeas no incluyen esta forma farmacéutica hasta 1916, cuando la USP IX reconoce oficialmente el primer comprimido. Desde entonces diferentes farmacopeas comienzan a introducir progresivamente diversas monografías sobre comprimidos, lo que pone de manifiesto el interés creciente de esta forma de dosificación. Así, la Farmacopea Británica incluye, en su edición de 1932, una única monografía de comprimidos (trinitrato de glicerilo), mientras que en la edición de 1988 figuran 276 monografías de esta forma farmacéutica. En 1930, la VIII edición de la Farmacopea Española incluye por primera vez un capítulo monográfico sobre

comprimidos, presenta forma de dosificación.

2.2.2. Tipos de comprimidos

Los comprimidos pueden clasificarse en función de su forma de administración:

Convencionales
Masticables
Multicapa
Recubiertos
COMPRIMIDOS
Bucales
Sublinguales
COMPRIMIDOS
Vaginales
De implantación subcutánea
COMPRIMIDOS DES
Efervescentes
Solubles
Dispersables

Los comprimidos con principio activo en el tracto gastrointestinal ocurren con los antiácidos, acción sistémica, previa absorción, especialmente polímeros, especialmente polímeros, hace posible espaciar la acción del medicamento.

Los comprimidos masticables y posteriormente deglutidos, formulación y están en la actualidad, los que presentan dificultad para la administración de comprimidos con núcleo permeable.

pticos, antifúngicos, corticoides, etc. (como es el caso de los comprimidos), presentando un lista de diez principios activos incorporados a esta forma de dosificación.

a su forma, tamaño y peso. A los comprimidos con sección circular entre 5 y 17 mm y el peso en mg, de sus características y los comprimidos pueden llevar grabado una apropiada para su identificación. La figura 2.20 recoge la forma farmacéutica.

2.2.2. Tipos de comprimidos y aplicaciones

Los comprimidos pueden clasificarse en función de su presentación y de la forma de administración recomendada (cuadro 2.2).

CUADRO 2.2
Clasificación de comprimidos

COMPRIMIDOS ORALES PARA INGESTIÓN
Convencionales
Masticables
Multicapa
Recubiertos
COMPRIMIDOS QUE SE MANTIENEN EN LA CAVIDAD ORAL
Buccales
Sublinguales
COMPRIMIDOS ADMINISTRADOS POR OTRAS VIAS
Vaginales
De implantación subcutánea
COMPRIMIDOS DESTINADOS A DISPERSARSE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN
Efervescentes
Solubles
Dispersables

En la preparación, en 1843, de como consecuencia del impulso en la introducción del prensa. El procedimiento de comprimido, el mismo año, como las, pastillas y minas de lápices. máquinas de comprimir datan de los ingenieros norteamericanos McFarlane (1843) (compressed tablet) se debe a él. En 1877 para proteger y restringir su forma farmacéutica hasta 1916, cuando la forma. Desde entonces diferentes se han publicado diversas monografías sobre la evolución de esta forma de dosificación. En la edición de 1932, una única monografía; que en la edición de 1930, la VIII edición en un capítulo monográfico sobre

Los comprimidos convencionales están destinados a ser ingeridos y liberar el principio activo en el tracto gastrointestinal para ejercer una acción local, como ocurre con los antiácidos, los antihelmínticos o los antisépticos intestinales, o una acción sistémica, previa absorción del fármaco. La introducción de nuevos materiales, especialmente polímeros, permite controlar el proceso de liberación, lo que hace posible espaciar la administración y mejorar el rendimiento terapéutico del medicamento.

Los comprimidos masticables están destinados a ser fragmentados en la boca y posteriormente deglutidos. Se caracterizan por no contener disgregantes en su formulación y estar adecuadamente aromatizados, y están pensados para pacientes que presentan dificultades de deglución. Los comprimidos multicapa y los comprimidos con núcleo permiten aislar componentes incompatibles o conseguir una

liberación progresiva de un principio activo. Dentro de los comprimidos destinados a la ingestión deben incluirse los comprimidos recubiertos, diseñados con diferentes objetivos: enmascarar sabores desagradables, estabilizar el principio activo, facilitar la deglución, regular la liberación, etc.

Aunque menos frecuentes, algunos comprimidos están destinados a mantenerse en la cavidad oral en vez de ser deglutidos. Así, los comprimidos bucales son desleídos lentamente en la boca para conseguir una acción local o ser absorbidos a través de la mucosa. Los comprimidos sublinguales, restringidos prácticamente a la administración de nitroglicerina y algunos antihipertensivos, permiten una rápida aparición de efectos.

Ciertos comprimidos son administrados por otras vías, como los vaginales, que contienen sobre todo antifúngicos, tricomonicidas y antisépticos, y los comprimidos de implantación subcutánea, limitados a la administración de hormonas en veterinaria.

Finalmente, y aunque su uso es muy restringido, deben mencionarse los comprimidos formulados para ser disueltos o dispersados en agua antes de su administración. Entre ellos cabe citar los comprimidos efervescentes, popularizados hace años para la administración de analgésicos, antiácidos y vitaminas. La baja aceptación de estos comprimidos por parte del paciente, unido a las dificultades de su fabricación y conservación, los han convertido en formulaciones que están en franca regresión.

Mención especial, por su creciente interés en terapéutica, merecen los comprimidos de liberación controlada, altamente sofisticados, de biodisponibilidad programada, que liberan gradualmente los fármacos que contienen.

2.2.3. Ventajas e inconvenientes

La gran difusión alcanzada por esta forma farmacéutica ha sido consecuencia de las numerosas ventajas que presenta, entre las que pueden destacarse las siguientes:

- *Dosificación.* Constituye la forma farmacéutica para administración oral con mayor precisión en la dosificación.
- *Características organolépticas.* Se pueden enmascarar con facilidad características organolépticas desagradables, bien utilizando técnicas de recubrimiento o incorporando correctivos a la formulación.
- *Administración.* Por su forma, estructura compacta y reducido tamaño son de fácil administración. En algunos casos, es posible su desleimiento en agua u otros líquidos, lo que facilita su aceptación e ingestión.
- *Estabilidad.* Son las formas orales con mejores propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica. Por ello, los fármacos incorporados a esta forma farmacéutica presentan un prolongado período de validez. Ade-

más, si se toman las de incompatibilidades en:

- *Identificación.* La gran variedad de letras, colores, etc., es muy útil en situaciones.
- *Liberación controlada.* Permite controlar la velocidad y el lugar de liberación de los principios activos terapéuticos.
- *Coste.* Los modernos métodos de fabricación a gran escala, con elevados rendimientos de dosificación oral de

Sin embargo, algunas limitaciones son debidas a la forma ideal. Estas son debidas a cuando se exige una dosificación exacta o inestables a la comparación directamente con la forma far

- *Ingestión.* Algunos pacientes con grave estado o paciente con dolor de estómago. Su trituración puede ser característica diseñada.
- *Fabricación.* La fabricación de comprimidos es compleja y exige un control de la dosificación y absorción.
- *Biodisponibilidad.* Se puede observar que los comprimidos de liberación controlada antes de la disolución en el medio compacta, si la disolución es lenta la absorción e incluso se

2.2.4. Componentes de la forma farmacéutica

Los principios activos constituyen los componentes esenciales de un medicamento. Las propiedades físico-químicas del fármaco resque determinan la formulación. La caracterización físico-química y farmacológica, permite la elección del comprimido, el tamaño final, la relación con otros componentes, la forma de partícula, la solubilidad, la estabilidad con el fármaco que se

de los comprimidos destinados a ser absorbidos, diseñados con el fin de estabilizar el principio activo.

Están destinados a mantener los comprimidos bucales en la cavidad bucal o ser absorbidos en la mucosa bucal. Los comprimidos restringidos prácticamente a la liberación de fármacos, permiten una rápida liberación.

Así, como los vaginales, que permiten la administración de hormonas en la cavidad vaginal.

Se deben mencionar los comprimidos efervescentes, popularizados por la presencia de ácidos y vitaminas. La baja estabilidad, unido a las dificultades en formulaciones que están

terapéutica, merecen los comentarios, de la disponibilidad pronta.

La terapéutica ha sido consecuencia de las técnicas que pueden destacarse las

para administración oral con

caracterizar con facilidad caracterizando técnicas de recubrimiento.

El tamaño y reducido tamaño son factores de su desleimiento en agua y la liberación.

Propiedades de estabilidad de los fármacos incorporados a la formulación o período de validez. Además,

más, si se toman las debidas precauciones en la formulación, no se plantean incompatibilidades entre sus componentes.

- *Identificación.* La gran variedad de formas, así como el empleo de marcas, letras, colores, etc., permiten su fácil identificación, lo que puede resultar muy útil en situaciones de intoxicación.
- *Liberación controlada.* Es posible modular, mediante un diseño adecuado, la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, en función de los objetivos terapéuticos.
- *Coste.* Los modernos métodos de fabricación, capaces de una producción a gran escala, con elevados rendimientos, hacen de los comprimidos la forma de dosificación oral de más bajo coste.

Sin embargo, algunas limitaciones alejan a los comprimidos de la forma posológica ideal. Estas son debidas, en ocasiones, a las características del fármaco, como cuando se exige una dosificación elevada o se trata de sustancias difícilmente humectables o inestables a la compresión. Otros inconvenientes están relacionados más directamente con la forma farmacéutica:

- *Ingestión.* Algunos pacientes, en especial los lactantes, ancianos, adultos en grave estado o pacientes con sonda nasogástrica, no pueden ingerir el comprimido. Su trituración es desaconsejable en muchos casos, por modificar las características diseñadas para garantizar su estabilidad y eficacia terapéutica.
- *Fabricación.* A pesar de los avances tecnológicos, la fabricación de comprimidos es compleja y exige numerosos controles a fin de garantizar una óptima dosificación y absorción de los fármacos.
- *Biodisponibilidad.* Se pueden plantear problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos. De hecho, al ser una forma compacta, si la disgregación no se realiza de forma rápida, puede retrasar la absorción e incluso ser perjudicial para la mucosa del tubo digestivo.

2.2.4. Componentes de la formulación

Los principios activos constituyen, desde el punto de vista terapéutico, los componentes esenciales de un comprimido. Un análisis detallado de las características físicoquímicas del fármaco resulta fundamental para el posterior desarrollo de la formulación. La caracterización de sus propiedades, en los estudios de preformulación y farmacológicos, permitirá determinar la dosis que hay que incorporar en el comprimido, el tamaño final, la forma y el peso, las posibles incompatibilidades con otros componentes de la formulación, la estabilidad, el punto de fusión, el tamaño de partícula, la solubilidad, etc. Otro aspecto fundamental, estrechamente relacionado con el fármaco que se formula, es el lugar y la extensión que se desea para

metro > 5 mm), se precisa en ocasiones el uso de incompatibilidad entre ellos, se reduce el contacto en algunos a un buen diluyente para presentar una buena capacidad de presentar un sabor tolerable, plan alguna otra función de selección, en cada caso como su solubilidad en agua, etc. Interesa destacar en la que se añaden es una importante papel, fármacos.

La sustancia más utilizada, agua, de sabor agradable, características de compresión, características de flujo, aunque limitada por desecación en los derivados de la intolerancia, obliga a los fabricantes a dicha sustancia.

Los almidones, testati-
lizados, por su bajo precio
tinantes. Su mayor incen-
rica, debido a que presenta
(11-18%), pudiendo causa
Actualmente, se recurre al
ficados por tratamientos fi-
rísticas, como la compresión
1500^{atm}, Cellutab[®], Primojel[®].
Debido a la presencia de g-
es de declaración obligator
dos como diluyentes, son la
mismo, algunas sales inorga-
sus adecuadas característica
agua, con buenas propiedades
la lactosa, lo cual le hace in-
Una variante de esta sal es el
otros componentes (almidón
mojel[®]), con lo que se evita la ag-
gregación. El cuadro 2.5 re-
lizados.

A) Diluyentes

Un gran número de fármacos se utilizan a dosis relativamente bajas, inferiores a 50 mg; en estos casos, para producir comprimidos de un tamaño razonable (diá-

el fármaco se absorbe adecuadamente puede diseñarse para ser el proceso de absorción está condicionado por estrategias para mejorar o promover la absorción. La formación de sales, especialmente en los fluidos del tracto gastrointestinal, puede ser una protección del mismo, como puede ser el uso de un comprimido para la absorción bucal. Sería adecuado para administración de primer paso, como por ejemplo

los actualmente disponibles, requieren ciertas características físicas y mecánicas y lubricación. La mayoría de los excipientes poseen estas propiedades, y es necesario que cumplan con estas características inertes, conocidos como excipientes que cumplen en el comprimido la función que cumplen en el comprimido los materiales que tienen por objeto facilitar la manipulación y la compresión. En este grupo se incluyen los lubricantes y lubricantes. Un segundo grupo de excipientes conferir características físicas y mecánicas, comprende los disgregantes, humectantes, saccharizantes y agentes edulcorantes. Los excipientes de compresión directa, como los diluyentes, los aglutinantes, así como las características físicas y mecánicas de la formulación, deben ser adecuadas para su adecuada utilización. Existen exhaustivas las características de los excipientes de utilidad para la correcta selección de ellos lo que es representativo de ellos lo que es editado conjuntamente por la Farmacéutica de Gran Bretaña. Los tipos de excipientes empleados

los excipientes más adecuados, inferiores de un tamaño razonable (diámetro

metro > 5 mm), se precisa la adición de agentes diluyentes. Otra razón que justifica en ocasiones el uso de diluyentes la constituye la existencia de algún tipo de incompatibilidad entre los componentes de la formulación, ya que, por dilución, se reduce el contacto entre las sustancias incompatibles. Entre las cualidades exigibles a un buen diluyente destacan el ser química y fisiológicamente inerte, presentar una buena capacidad de compresión, ser fácilmente digerible, ser barato y presentar un sabor tolerable. Además, en general, se recurre a diluyentes que cumplan alguna otra función adyuvante (adsorbente, disgregante, aglutinante...). Su selección, en cada caso concreto, debe hacerse en función de propiedades tales como su solubilidad en agua, su poder adsorbente, neutralidad, acidez o alcalinidad, etc. Interesa destacar también que, dada la proporción relativamente elevada en la que se añaden este tipo de excipientes, su humedad de equilibrio desempeña un importante papel, ya que, si es elevada, puede causar la alteración de ciertos fármacos.

La sustancia más utilizada como diluyente es la lactosa, fácilmente soluble en agua, de sabor agradable, con baja capacidad de adsorber humedad y con buenas características de compresión; presenta como desventaja su precio y sus malas características de flujo, aunque ésta última puede resolverse recurriendo a la forma obtenida por desecación en lecho fluido o por atomización. Debido a los problemas derivados de la intolerancia de ciertos pacientes a la lactosa, la administración sanitaria obliga a los fabricantes a especificar en el envase si la especialidad contiene dicha sustancia.

Los almidones, en estado seco, constituyen los diluyentes insolubles más utilizados, por su bajo precio y por sus propiedades disgregantes, adsorbentes y aglutinantes. Su mayor inconveniente es que adsorben fácilmente humedad atmosférica, debido a que presentan valores de humedad de equilibrio relativamente altos (11-18%), pudiendo causar problemas de inestabilidad en fármacos hidrolábiles. Actualmente, se recurre al empleo de almidón de maíz y ciertos derivados modificados por tratamientos físicos o químicos para mejorar algunas de sus características, como la compresibilidad, la capacidad de disgregación y el flujo (Sta-Rx 1500®, Cellutab®, Primojel®), y que tienen aplicación en la compresión directa. Debido a la presencia de gluten, el uso de almidones en la formulación también es de declaración obligatoria en el envase. Otros glúcidos, habitualmente utilizados como diluyentes, son la sacarosa, la celulosa microcristalina y el manitol. Asimismo, algunas sales inorgánicas pueden utilizarse como diluyentes; destaca, por sus adecuadas características para la compresión, el fosfato dicálcico, insoluble en agua, con buenas propiedades de flujo y menor capacidad de adsorber agua que la lactosa, lo cual le hace idóneo en la formulación de fármacos higroscópicos. Una variante de esta sal es el Emcompress®, que contiene entre un 5 y un 20% de otros componentes (almidón, estearato magnésico, celulosa microcristalina y Primojel®), con lo que se consigue mejorar sus características de compactación y disgregación. El cuadro 2.3 recoge algunas características de los diluyentes más utilizados.

CUADRO 2.3

Comparación de las propiedades de algunos diluyentes de uso habitual

DILUYENTE	A	B	C	D	E	F	G
Dextrosa	3	2	4	2	1	2	3
Lactosa desecada	3	5	4	3	1	2	4
Lactosa anhidra	2	3	4	4	5	2	4
Sacarosa	4	3	5	4	4	1	4
Almidón	2	1	0	4	3	3	3
Sta-Rx 1500®	3	2	2	4	3	2	4
Fosfato dicálcico	3	4	1	2	1	2	5
Emcompress®	3	4	0	4	1	1	5
Celulosa microcristalina	5	1	0	2	0	4	5

A: compresibilidad; B: flujo; C: solubilidad; D: disgregación; E: higroscopicidad; F: capacidad lubricante; G: estabilidad. Escala desde 0 (nula) a 5 (buena/alta)

B) Adsorbentes

Los adsorbentes son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios volátiles, manteniendo un estado aparentemente seco. Resultan útiles cuando se desea comprimir fármacos de naturaleza líquida o de consistencia pastosa, como pueden ser las vitaminas liposolubles, los aceites esenciales y determinados extractos fluidos, o bien mezclas eutécticas incorporadas en la formulación. El ejemplo más representativo del uso de estos excipientes es la preparación de comprimidos de nitroglicerina. En la actualidad, una alternativa en la formulación de este tipo de sustancias es la microencapsulación. Los adsorbentes más empleados, que cumplen a la vez otras funciones, son el almidón, la lactosa, la celulosa microcristalina, la bentonita, el caolín, el óxido de silicio coloidal (Aerosil®), el fosfato de calcio y el carbonato magnésico.

C) Aglutinantes

Las sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos, reciben el nombre de aglutinantes. Además, los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Generalmente, están constituidos por macromoléculas de cadena larga que, en forma de dispersión, dejan, después de evaporarse el disolvente, una película de gran adhesividad que permite la agregación de las partículas. Aunque también pueden utilizarse en seco, lo más frecuente es incorporarlos como dispersión para asegurar una distribución más homogénea y porque la mayoría de los aglutinantes necesi-

tan humedad para ser adhe-
y mezclas hidroalcohólicas

Los aglutinantes de ori-
tragacanto, la gelatina, el m-
go, están siendo sustituido-
gen sintético, los más empl-
rentes derivados de la celu-
sódica e hidroxipropilmetil-

El cuadro 2.4 recoge los
de concentraciones recomen-
indicados.

Aglutinante

AGLUTINANTE
Goma acacia
Goma de tragacanto
Gelatina
Sacacosa
Almidón
Alginato sódico
Metilcelulosa
Carboximetilcelulosa sódica
Etilcelulosa
Hidroximetilcelulosa
Povidona

D) Disgregantes

Durante el proceso de co-
superficial se transforma en u
primido pueda ceder el princi-
fluidos del tracto gastrointesti-
cultades si la masa del compr-
posible que el comprimido atr-
co en su totalidad.

Los disgregantes se ad-
tegración del comprimido cua-

s diluyentes de uso habitual

D	E	F	G
2	1	2	3
3	1	2	4
4	5	2	4
4	4	1	4
4	3	3	3
4	3	2	4
2	1	2	5
4	1	1	5
2	0	4	5

idad; F: capacidad lubricante; G: estabilidad E

ncorporar fluidos y retener ciertos
arentemente seco. Resultan útiles
leza líquida o de consistencia pas-
s, los aceites esenciales y determi-
as in oradas en la formulación
s excipientes es la preparación de
, una alternativa en la formulación
ión. Los adsorbentes más emplea-
el almidón, la lactosa, la celulosa
le silicio coloidal (Aerosil®), el fos-

esivos y cohesivos entre las parti-
a acción de la presión para formar
demás, los aglutinantes aumentan
bilidad del comprimido. General-
de cadena larga que, en forma de
lvente, una película de gran adhe-
ilas. Aunque también pueden uti-
os, c o dispersión para asegurar
mayoría de los aglutinantes necesi-

tan humedad para ser adhesivos. Los disolventes de uso más frecuente son el agua y mezclas hidroalcohólicas de diferente graduación.

Los aglutinantes de origen natural más usados han sido la acacia, la goma de tragacanto, la gelatina, el mucílago de almidón y el almidón hidrolizado. Sin embargo, están siendo sustituidos en las nuevas formulaciones por aglutinantes de origen sintético, los más empleados de los cuales son la polivinilpirrolidona y diferentes derivados de la celulosa (metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa).

El cuadro 2.4 recoge los aglutinantes más utilizados, especificando el margen de concentraciones recomendadas y el sistema de granulación para el que están indicados.

CUADRO 2.4

Aglutinantes: proporción y solventes utilizados

AGLUTINANTE	CONCENTRACIÓN (% DE FORMULA)	SOLVENTES
Goma acacia	2-5	Agua, alcohol-agua
Goma de tragacanto	1-3	Agua (mucílago)
Gelatina	1-4	Agua
Sacarosa	2-20	Agua
Almidón	1-4	Agua (pasta)
Alginato sódico	3-5	Agua
Metilcelulosa	1-4	Agua
Carboximetilcelulosa sódica	1-4	Agua
Etilcelulosa	0,5-2	Alcohol
Hidroximetilcelulosa	1-4	Agua, alcohol-agua, cloroformo, cloruro de metileno y mezclas con alcohol
Polivinilpirrolidona	2-5	Agua, alcohol, alcohol-agua

D) Disgregantes

Durante el proceso de compresión, un sistema de partículas de elevada área superficial se transforma en una masa sólida de baja porosidad. Para que el comprimido pueda ceder el principio activo en estas condiciones, es necesario que los fluidos del tracto gastrointestinal tengan acceso al fármaco, lo cual no plantea dificultades si la masa del comprimido es muy soluble en agua, pero, si no es así, es posible que el comprimido atraviese el tracto gastrointestinal sin liberar el fármaco en su totalidad.

Los disgregantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza

acuosa o jugos digestivos. Su objetivo es provocar la rápida disgregación del comprimido, así como incrementar el área superficial de los fragmentos del mismo, con el fin de conseguir la rápida liberación del principio activo. Algunos investigadores sugieren que la disgregación consiste en la ruptura de las uniones formadas durante la compresión, tales como fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies, posterior recrystalización, etc. El proceso de disgregación del comprimido está condicionado, fundamentalmente, por la solubilidad del fármaco, la fuerza de compresión aplicada, la porosidad del comprimido y el tipo y proporción del disgregante añadido a la formulación.

La figura 2.21 recoge un esquema de las etapas de disgregación y disolución como pasos previos a la absorción de un fármaco administrado en forma de comprimido. La velocidad de liberación del fármaco es mayor a partir de las partículas disgregadas que del comprimido entero o de sus fragmentos.

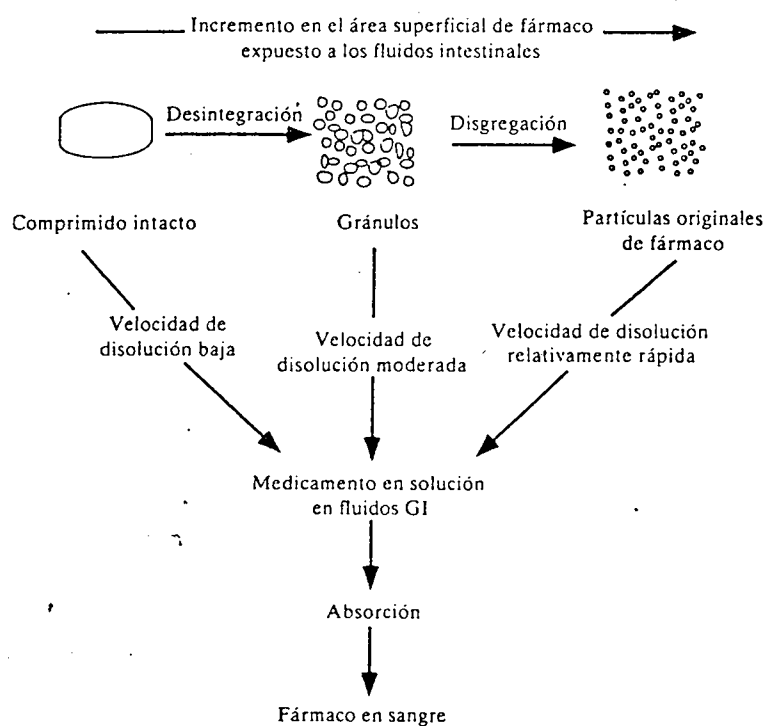


FIGURA 2.21. Representación de las fases de desintegración y disolución a partir de un comprimido.

Los disgregantes utilizados en los comprimidos pueden actuar por diferentes mecanismos:

- Aumentando de volumen que favorece la separación incrementando la superficie de disolución.
- Disolviéndose en el líquido capilares que facilita el hinchamiento.
- Reaccionando con el agua para formar eventualmente dióxido de hidrógeno.

Entre los disgregantes y sus derivados, utilizados como almidón se utiliza en una proporción de 0,5-5%. El almidón y, en la formulación de diferentes componentes para en seco sobre los gránulos por te dos tercios antes de la granulación. La ventaja de la disgregación mejora en contextos, como los lubricantes, el almidón se humecta y se desmenuza.

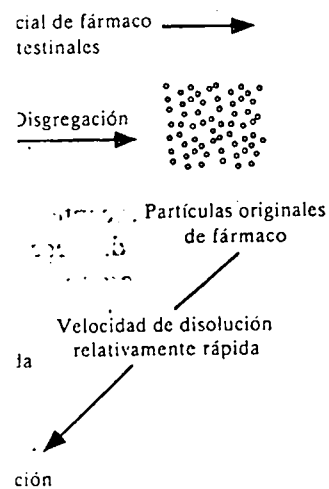
La celulosa microcristalina disgregante condici... derivados de la celulosa. Otros, también presentan características que los disgregantes cl... zan como disgregantes en pr... tado a menos que se incorp... apariencia; además, son me... nuevos polímeros y almidon... en presencia de agua entre... lizados con frecuencia, son r... polivinilpirrolidona reticulac... tina y polímeros del ácido ac...

Entre los disgregantes qu... tancias marcadamente hidro... das con mucha menor frecue...

El tercer grupo de disgre... contacto con agua, da... cionar en medio acuoso un b...

car la rápida disgregación del al de los fragmentos del mismo principio activo. Algunos investigadores a ruptura de las uniones formadas por Van der Waals, uniones capilares, solución parcial de superficies, disgregación del comprimido está relacionada con la fuerza de cohesión y el tipo y proporción del disgregante.

Las etapas de disgregación y disolución de un fármaco administrado en forma de comprimido es mayor a partir de las partículas de sus fragmentos.



La disolución y disolución a partir de un comprimido pueden actuar por diferentes mecanismos.

- Aumentando de volumen al ponerse en contacto con los fluidos acuosos, lo que favorece la separación de las partículas que constituyen el comprimido, incrementando la superficie específica y, en consecuencia, la velocidad de disolución.
- Disolviéndose en el agua y formando en el comprimido unos canalículos o capilares que facilitan la penetración de los fluidos y, por tanto, su desmoronamiento.
- Reaccionando con el agua para dar lugar a la liberación de un gas, habitualmente dióxido de carbono.

Entre los disgregantes que actúan por el primer mecanismo figuran el almidón y sus derivados, utilizados con este fin por sus buenas propiedades y bajo coste. El almidón se utiliza en una proporción de entre el 2 y el 10% del peso del comprimido. Los almidones modificados, tales como el glicolato sódico de almidón (Primojel® y Explotab®), se utilizan, sin embargo, en proporciones mucho más bajas (0,5-5%). El almidón y, en general, los disgregantes pueden incorporarse a la formulación de diferentes formas. Por ejemplo, pueden añadirse en su totalidad con los otros componentes para ser mezclados y granulados por vía húmeda, añadirse en seco sobre los gránulos previamente desecados o bien añadir aproximadamente dos tercios antes de la granulación húmeda y el resto en seco, sobre los gránulos desecados. La ventaja de este último tipo de incorporación es que el tiempo de disgregación mejora en comprimidos que contienen fármacos u otros componentes, como los lubricantes, que repelen el agua y pueden impedir que el comprimido se humecte y disgrege adecuadamente, retrasando la disolución del fármaco.

La celulosa microcristalina (Avicel®) es un polvo que posee una buena capacidad disgregante condicionada por el tamaño de partícula (30-85 µm). Algunos derivados de la celulosa, como la carboximetilcelulosa y la metilcelulosa, entre otros, también presentan características disgregantes, aunque en menor proporción que los disgregantes clásicos. Arcillas, como Veegun HV y bentonita, se utilizan como disgregantes en proporciones próximas al 10%, aunque su uso está limitado a menos que se incorporen a la formulación colorantes para modificar su apariencia; además, son menos eficaces como disgregantes que la mayoría de los nuevos polímeros y almidones modificados, que pueden incrementar su volumen en presencia de agua entre un 200 y 500%. Otros disgregantes de este grupo, utilizados con frecuencia, son resinas de intercambio catiónico (Amberlita IRP 88®), polivinilpirrolidona reticulada insoluble (Kollidon CC®), alginatos, agar-agar, gelatina y polímeros del ácido acrílico (Carbopol®).

Entre los disgregantes que actúan por acción capilar cabe destacar algunas sustancias marcadamente hidrosolubles, como el cloruro sódico y la lactosa, utilizadas con mucha menor frecuencia que las anteriores.

El tercer grupo de disgregantes está compuesto por aquellos que, puestos en contacto con agua, dan lugar a la formación de un gas. Este gas se produce al reaccionar en medio acuoso un bicarbonato, habitualmente sódico, con un ácido orgánico.

nico, como el cítrico o tartárico. Estas mezclas ácido-base se incorporan al comprimido en una proporción del 10%, que produce una efervescencia suficiente para provocar la disgregación del mismo.

Existen otros procedimientos para facilitar la disgregación de comprimidos, como la adición de un agente tensoactivo que, aun no actuando como verdadero disgregante, favorece la humectación del comprimido facilitando su disgregación. Este aspecto de interés en aquellos comprimidos que contienen sustancias hidrófobas. El más empleado es el dioctilsulfosuccinato sódico, en proporción del 0,5%.

También pueden utilizarse algunos enzimas que actúen directamente sobre el aglutinante, tales como las celulasas, las amilasas, las hemicelulasas, las proteasas y las carragenasas, etc.

El cuadro 2.5 recoge algunos de los disgregantes más habituales en la formulación de comprimidos.

CUADRO 2.5
Disgregantes más utilizados y sus proporciones en la formulación

DISGREGANTE	CONCENTRACIÓN EN EL GRANULADO (% EN PESO)
Ácido algínico y alginatos	2-10
Dióxido de carbono	
Resinas de intercambio iónico	
Silicato aluminico magnésico	> 10
Metilcelulosa	2-10
Celulosa microcristalina	> 10
Laurilsulfato sódico	0,1-0,5
Almidón	2-10
Almidón de maíz modificado	0,5-5
Carboximetilcelulosa	1-2
Almidón glicolato sódico	1-10
Polivinilpirrolidona reticulada	

E) Agentes antifricción

Durante las distintas fases del ciclo de la compresión pueden presentarse problemas de fricción de diferente naturaleza. Así, en la tolva de alimentación existe fricción entre los gránulos, lo que hace perder carga gravitacional al granulado, provocando un flujo deficiente. Otros tipos de fricción se presentan entre la superficie del comprimido y los punzones y paredes de la matriz. Para evitar los problemas derivados de la fricción gránulo-gránulo y gránulo-metal es necesaria la adición de agentes antifricción.

Los agentes antifricción se clasifican en deslizantes, antiadherentes, y a la matriz, y lubricantes. La fricción entre las partículas durante la transmisión de la fuerza de compresión a las fuerzas de reacción, los agentes proporcionan una ausencia de tacto pulverulento, lo que evita que el comprimido se adhiera a la matriz. Normalmente, el agente antifricción suele ser también un agente antiadherente.

No obstante, los agentes antifricción, no ejercen con la misma función que suele recurrirse al uso de agentes antiadherentes para evitar problemas de fricción.

Funciones de algunos agentes antifricción

AGENTE ANTIFRICCIÓN	COMENTARIOS
Estearatos metálicos	
Talco	
Ácido esteárico	
Ceras de alto punto de fusión	
Almidón de maíz	

La adición de estos agentes antifricción al granulado seco, como paso previo a la compresión, por el tamaño de partícula, requiere menores proporciones que los agentes antiadherentes. La fricción se reduce completamente la superficie del comprimido al disolverse en la tribución homogénea, y son los deslizantes los que se adhieren a la matriz.

Los deslizantes, añadidos al granulado por interposición entre las partículas, que reduce de este modo la fricción. Además, al introducirse en la matriz, regular y facilitan el flujo del granulado. Siendo tradicionalmente los derivados del silicio, los derivados del silicio.

is ácido-base se incorporan al co
ce una efervescencia suficiente p

ar la disgregación de comprimido
, aun no actuando como verdader
primido facilitando su disgregación
e contienen sustancias hidrófobas
dico, en proporción del 0,5%.
s que actúen directamente sobre
as, las hemicelulasas, las proteasas

gantes más habituales en la formulación

ciones en la formulación

CONCENTRACIÓN EN GRANULADO (% EN PESO)
2-10
10
2-10
> 10
0,1-0,5
2-10
0,5-5
1-2
1-10

presión pueden presentarse pro
en la tolva de alimentación existe
arga gravitacional al granulado,
ción presentan entre la super
la matriz. Para evitar los proble
gránulo-metal es necesaria la adi

ción de agentes antifricción que, de acuerdo con la función que cumplan, pueden ser clasificados en deslizantes, que facilitan el flujo al disminuir la fricción entre gránulos; antiadherentes, que evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y a la matriz, y lubricantes o agentes antifricción propiamente dichos, que reducen la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo o granulado, y reducen las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz. Además, estos agentes proporcionan un acabado correcto al comprimido, al conferirle brillo y ausencia de tacto pulverulento. Estas tres clases de agentes se describen conjuntamente porque presentan funciones solapadas, de forma que una sustancia antiadherente suele ser también un buen lubricante y presentar propiedades deslizantes.

No obstante, los agentes antifricción utilizados en la fabricación de comprimidos, no ejercen con la misma eficacia las tres funciones citadas (cuadro 2.6), por lo que suele recurrirse al uso de mezclas para asegurar una adecuada solución a los problemas de fricción.

CUADRO 2.6
Funciones de algunos agentes antifricción usados en la fabricación de comprimidos

AGENTE ANTIFRICCIÓN	CONCENTRACIONES HABITUALES	PROPIEDADES DESIZANTES	PROPIEDADES ANTIADHERENTES	PROPIEDADES LUBRICANTES
Estearatos metálicos	≤1%	Pobre	Buena	Excelente
Talco	1-5 %	Buena	Excelente	Pobre
Ácido esteárico	1-5%	Nada	Pobre	Buena
Ceras de alto punto de fusión	3-5%	Nada	Pobre	Excelente
Almidón de maíz	5-10%	Excelente	Excelente	Pobre

La adición de estos agentes, en forma de polvo fino, debe realizarse sobre el granulado seco, como paso previo a la compresión. Su eficacia está condicionada por el tamaño de partícula, de forma que cuanto mayor superficie específica presente menores proporciones de lubricante (0,25-4%) serán necesarias para rodear completamente la superficie de los gránulos. Algunos lubricantes pueden incorporarse en forma de disolución en un solvente orgánico, el cual garantiza su distribución homogénea, y someterse a evaporación antes de la compresión.

Los *deslizantes*, añadidos para mejorar las propiedades de flujo, pueden actuar por interposición entre las partículas del granulado y formar una capa protectora que reduce de este modo la fricción interparticular y la tendencia a su adhesión. Además, al introducirse en las rugosidades de los gránulos, hacen su forma más regular y facilitan el llenado homogéneo de la matriz. El almidón y el talco, han sido tradicionalmente los deslizantes más empleados; sin embargo, en la actualidad, los derivados del silicio, finamente divididos, se están utilizando con éxito

como inductores del flujo, con la ventaja de ser efectivos a proporciones mucho más bajas que los anteriores.

Los *antiadherentes* son necesarios cuando alguno de los componentes de la formulación tiene fuerte tendencia a adherirse a la matriz y los punzones metálicos produciendo superficies rugosas o deterioro en el comprimido. El talco, el almidón de maíz y algunos derivados del silicio (Aerosil®, Cab-O-Sil® o Syloid®), mencionados anteriormente como agentes deslizantes, presentan también buenas propiedades antiadherentes. Hay que destacar, asimismo, las excelentes propiedades antiadherentes de los estearatos metálicos (Ca, Mg).

Debido a que los agentes *lubricantes* actúan en la interfase gránulo-metal, deben incorporarse al final de la etapa de precompresión, evitando un mezclado excesivo para que la máxima cantidad posible del lubricante quede retenida en la superficie de las partículas. El ácido esteárico y sus sales cálcica y magnésica son lubricantes muy eficaces, aunque estos últimos, por su carácter alcalino, son incompatibles con algunos fármacos, como la aminofilina, la anfetamina y el ácido acetilsalicílico. No obstante, el estearato de magnesio es muy utilizado en la fabricación de comprimidos, en parte debido a su tendencia a migrar, durante la compresión, hacia la interfase con la pared de la matriz, alcanzando elevadas concentraciones en la superficie del comprimido.

El talco es, probablemente, el lubricante más empleado después de los aceites, por presentar, además, buenas propiedades deslizantes y antiadherentes. Sin embargo, plantea algunos problemas: es abrasivo, a menos que esté muy finamente pulverizado, y suele contener como impureza trazas de hierro, lo que origina incompatibilidad con sustancias cuya degradación es catalizada por este metal. Las parafinas líquidas, particularmente las de baja viscosidad, resultan útiles también como lubricantes, en especial en comprimidos coloreados, ya que evita el riesgo de aparición de manchas.

La naturaleza hidrofóbica de los lubricantes citados y su disposición cubriendo la superficie del granulado dificulta la penetración de agua en el comprimido, lo que produce un aumento del tiempo de disgregación que se traduce en un descenso en la velocidad de disolución que, a su vez, puede condicionar la biodisponibilidad del principio activo. Además, la fuerza de las uniones interparticulares, responsables de la integridad del comprimido, puede disminuir en presencia del lubricante y dar lugar a un comprimido menos consistente (figura 2.22), lo que hace aconsejable utilizar estos agentes en la mínima proporción posible. No obstante, una lubricación inadecuada puede ser causa de diferentes defectos del comprimido; así, se origina una mayor resistencia a la eyección, con la consiguiente aparición de estrías verticales en los bordes del comprimido y una tendencia a la adhesión a los punzones que da lugar a una superficie de aspecto rugoso y mate (*picking*).

En aquellos casos en que el efecto del lubricante hidrófobo puede condicionar la biodisponibilidad y cuando se requiere una completa disolución en agua de los comprimidos (comprimidos hipodérmicos y efervescentes), ha de recurrirse a la utilización de lubricantes solubles, mucho menos eficaces que los anteriores.

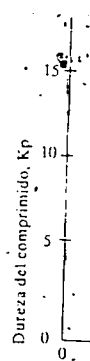


FIGURA 2.22. Influencia del tipo de emulsión de la fuerza de compresión de la estearil fumarato sódica.

Entre los principales li
(acetato, benzoato y oleat
fieren al comprimido, un
molecular (Carbowax® 40
del tipo de los alqui

F) Solventes de humectación

Para llevar a cabo la humectación, habitualmente planteo problemas de hidrofóbico o solventes volátiles más bajo.

La selección del solvente que se va a granular, al cual la hidratación excesiva conlleva, forman una masa compacta. Si se ha habido una cohesión adecuada, al secado, al estado de polvo, la hidratación de la fracción dispersa en las partículas.

Por último, cabe destacar que el solvente durante el proceso de toxicidad y que los comp

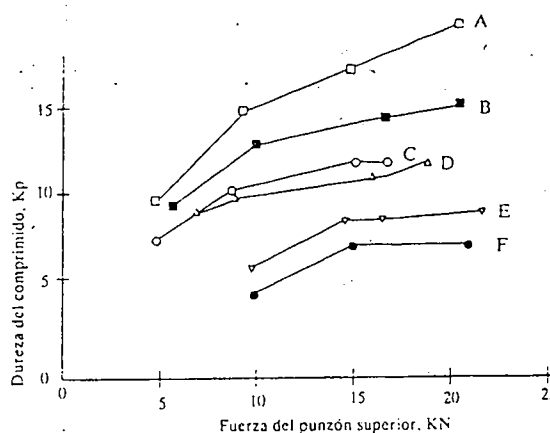


FIGURA 2.22. Influencia del tipo y cantidad de lubricante sobre la dureza del comprimido, en función de la fuerza de compresión. A: sin lubricante; B: talco 1%; C: estearato magnésico 0,1%; D: estearil fumarato sódico 1%; E: estearato magnésico 0,5%; F: estearato magnésico 1%.

Entre los principales lubricantes solubles se incluyen las sales orgánicas de sodio (acetato, benzoato y oleato) en proporciones relativamente altas (> 4%) que confieren al comprimido un sabor desagradable, los polietilenglicoles de alto peso molecular (Carbowax® 4000 y 6000), DL-leucina y algunos agentes surfactantes del tipo de los alquilsulfonatos, particularmente el laurilsulfato sódico.

F) Solventes de humectación

Para llevar a cabo la granulación por vía húmeda, se precisa un líquido de humectación, habitualmente el agua. En aquellos casos en que la adición de agua plantee problemas de hidrólisis suele sustituirse por alcohol etílico, alcohol isopropílico o solventes volátiles metilados de uso industrial, que presentan un coste más bajo.

La selección del solvente de humectación depende de la naturaleza del polvo que se va a granular, al cual debe disolver sólo parcialmente. De hecho, una solubilización excesiva conlleva una aglomeración de las partículas del granulado, que forman una masa compacta; por el contrario, si la solubilización es insuficiente, no habrá una cohesión adecuada en el granulado, el cual revertirá, tras el proceso de secado, al estado de polvo. La utilización de un solvente adecuado asegura la recristalización de la fracción disuelta de polvo, formando puentes de unión sólidos entre las partículas.

Por último, cabe destacar la importancia de eliminar totalmente las trazas del solvente durante el proceso de secado, entre otras razones para evitar problemas de toxicidad y que los comprimidos presenten un olor inapropiado.

lación con el fin de mejorar el aspecto estético, sirven para distinguir el proceso de fabricación. Los colorantes que están certificados por la FDA (Drug & Cosmetic). Estos colorantes (pigmentos adsorbidos, generalmente naturales y derivados, aunque algunos son sintéticos). Los colorantes solubles son aplicados mientras que las lacas y los pigmentos insolubles se mezclan con una parte del diluyente, digamos con el resto de los componentes del comprimido. La FDA regula las cantidades de colorante en la formulación; se establece, de forma general, un límite de 0,05%. Cuando se recurre a la laca (secado lento a bajas temperaturas) el color durante el proceso de secado puede ser una apariencia moteada, debida a la laca. El comprimido coloreado debe probarse de color cuando se expone a la luz.

como objeto enmascarar el sabor de los comprimidos. En general, a los comprimidos masticables se les da un sabor agradable a boca. En general, aquellos que son utilizados en la fabricación de comprimidos, debido a su naturaleza, dispersados en los comprimidos (aromas en polvo). La máxima cantidad de saborizante en un comprimido, sin afectar a las características físicas, es de 10%. Cantidades superiores pueden ocasionar problemas de cohesión entre las partículas. Habitualmente, los comprimidos se secan por atomización, después de ser mezclados con aceites, éstos se atomizan, en la formulación. Entre los saborizantes más empleados (aromas en polvo), ciertos aldehídos como el eugenol, por ser un buen agente capaz de enmascarar el sabor de los comprimidos, muy útiles en la formulación de los comprimidos masticables. Algunos de los excipientes utilizados, como la lactosa, el manitol, la

dextrosa y la sacarosa, entre otros, poseen ya un sabor dulce, a veces suficiente por sí mismo, pero que en otras ocasiones debe potenciarse con la adición de otros agentes de elevado poder edulcorante, como la sacarina y el aspartamo. Los edulcorantes que no son azúcares tienen la ventaja de poder ser añadidos en pequeñas cantidades, no influyendo apenas en las características físicas del granulado.

I) Otros coadyuvantes

Existen situaciones específicas que requieren la adición de otras sustancias auxiliares; así, por ejemplo, para compensar las propiedades hidrofóbicas de determinados componentes, pueden utilizarse como agentes humectantes los tensoactivos. También se pueden incorporar a la formulación sustancias tampón o reguladoras (carbonatos, fosfatos y gluconatos de calcio, citratos de sodio o calcio, aminoácidos...), no sólo con el fin de proteger a los principios activos contra las variaciones de pH, sino también para reducir la acción irritante de algunos fármacos sobre las mucosas.

J) Excipientes de compresión directa

Los excipientes de compresión directa son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se les adicionan y mezclan cantidades importantes de fármaco. La máxima proporción de material no comprensible, habitualmente constituido por el o los principios activos, que puede incorporar el excipiente para formar el comprimido se conoce como "capacidad de compresión". En general, a menos que el fármaco pueda comprimirse por sí mismo, la cantidad de éste presente en el comprimido se limita como máximo a un 25%. No obstante, existen mezclas granuladas de excipientes de introducción más reciente que son capaces de comprimir adecuadamente con proporciones superiores al 80% de principio activo. Además, este tipo de excipientes deben ser capaces de promover una buena disgregación y tener unas adecuadas propiedades organolépticas.

Los excipientes de compresión directa deben presentar características adecuadas en lo que se refiere a las siguientes propiedades:

- *Tamaño de las partículas.* Esta propiedad determina la fluidez y capacidad de compresión del excipiente. Además, el tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco. Por ello, la mayoría de estos excipientes se encuentran comercializados en diferentes tamaños de partícula.
- *Forma de las partículas.* Generalmente, la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes por desecación en lecho fluido o por atomización.

- *Estado cristalino y de hidratación.* Las diferentes formas polimorfas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.
- *Desecación.* Es condición indispensable que los excipientes estén correctamente desecados y presenten una escasa humedad residual.
- *Densidad.* Se aconseja la utilización de excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es ligero y esponjoso, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporado en la matriz resultará bajo y, en consecuencia, se obtendrán comprimidos finos y sin uniformidad de peso.

Entre las sustancias más utilizadas como excipientes de compresión directa se incluyen la lactosa monohidratada desecada por atomización, la lactosa anhidra, el fosfato dicálcico anhidro o dihidratado, el manitol, el sorbitol, la celulosa microcristalina y los almidones modificados. El cuadro 2.7 recoge ciertas características de algunos excipientes de compresión directa, junto con sus nombres comerciales.

CUADRO 2.7
Excipientes de compresión directa

EXCIPIENTE	NOMBRE COMERCIAL	CARACTERÍSTICAS
Celulosa microcristalina	Avicel PH	Buena compresibilidad No requiere adición de lubricante
Celulosa microfina	Elcema	
Lactosa desecada por atomización	Zeparox	Elevada compresibilidad Buenas propiedades de flujo Elevada densidad
Almidón modificado	Starch 1500	Buen disgregante
Coprecipitado de sacarosa-dextrina	DI-PAC	Buenas propiedades de flujo Sensible a la humedad
Dextrosa-maltosa	Emdex	
Fosfato dicálcico	Emcompress	Insoluble en agua Buenas propiedades de flujo

Ninguno de los excipientes citados reúne todas las características adecuadas para constituir, por sí solo, el excipiente de elección. Así, mientras unos presentan óptimas propiedades de flujo (lactosa, manitol, fosfato dicálcico), otros presentan perfiles más adecuados de presión-dureza y una mayor capacidad de incorporar fármacos (celulosa microcristalina, almidones modificados). En consecuencia, es una práctica habitual recurrir a mezclas de excipientes, con objeto de obtener una mejora sustancial de sus características individuales. Ejemplos de mezclas empleadas con resultados satisfactorios los constituyen la celulosa microcristalina con almi-

dón, la lactosa o el fosfato
vez más importancia en la
ción sobre el tema ha ingre
ta disponibles y la cantidad

2.2.6. Comprimidos obtenidos por compresión directa

La importancia del proceso de compresión directa es que éstos puedan clasificarse en comprimidos obtenidos por compresión directa y comprimidos obtenidos por compresión indirecta.

Por compresión directa se obtienen comprimidos de una sola pieza o de mezclas de éstos con otros excipientes. El número de sustancias que pueden utilizarse en la compresión directa (bromuro y cloruro sódicos, etc.) es limitado. Las propiedades que hacen que la compresión directa sea viable depende, en gran medida, de la naturaleza de las sustancias, lo que condiciona su comportamiento de partículas. Así, las sustancias que se utilizan en la mayoría de los casos, como la lactosa, se comportan de forma directa es prácticamente imposible que se cristalicen en el sistema de compresión. Por lo tanto, las sustancias farmacológicas se preparan como una regla orientada a los sistemas monoclínicos y triclinicos.

Otros parámetros indicados para la compresión directa son los puntos de fusión y ebullición, la simetría molecular y la presencia de los cristales también por ejemplo, el permanganato por ejemplo, a un determinado punto de cristalinidad, a un determinado punto de cristalinidad.

A la compresión directa se le da lugar a comprimidos de partículas, lo que da lugar a comprimidos de capacidad de fluencia del polvo enfocadas a favorecerla seriamente.

- Modificar, por vía física, el estado cristalino, confiriéndole la forma adecuada anteriormente e
- Emplear dispositivos de compresión de mezclas de polvos. Los a

erentes formas polimorfas o de algunos excipientes dan lugar a la elección.

Los excipientes estén correctamente seleccionados para la humedad residual.

Excipientes de alta densidad, pues, si no, su flujo será inadecuado y el resultado será bajo y, en consecuencia, una falta de uniformidad de peso.

Excipientes de compresión directa se seleccionan, la lactosa anhidra, el sorbitol, la celulosa microcristalina, etc., que poseen ciertas características de compresión en sus nombres comerciales.

directa

CARACTERÍSTICAS

Buena compresibilidad
No requiere adición de lubricante

Elevada compresibilidad
Buenas propiedades de flujo
Elevada densidad
Buen disgregante
Buenas propiedades de flujo
Sensible a la humedad

Insoluble en agua
Buenas propiedades de flujo

las las características adecuadas. Así, mientras unos presentan (fosfato dicálcico), otros presentan mayor capacidad de incorporar (aditivos). En consecuencia, es necesario, con objeto de obtener una buena calidad de mezclas empleando celulosa microcristalina con almi-

dón, la lactosa o el fosfato dicálcico. Este tipo de sustancias están adquiriendo cada vez más importancia en la formulación de comprimidos, y la continua investigación sobre el tema ha incrementado el número de excipientes de compresión directa disponibles y la cantidad de fármaco que pueden incorporar.

2.2.6. Comprimidos obtenidos por compresión directa

La importancia del proceso tecnológico en la elaboración de comprimidos, hace que éstos puedan clasificarse según el método de obtención en comprimidos obtenidos por compresión directa del fármaco o de una mezcla del fármaco con excipientes y comprimidos obtenidos por compresión de un granulado.

Por compresión directa se entiende la compresión de fármacos pulveriformes o de mezclas de éstos con coadyuvantes, sin tratamiento previo. Sólo un pequeño número de sustancias pueden comprimirse directamente con buenos resultados (bromuro y cloruro sódicos, yoduro potásico, ácido bórico, ácido acetilsalicílico...). Las propiedades que hacen posible la compresión directa son poco conocidas; se sabe que ello depende, en parte, del sistema de cristalización que adopta la sustancia, lo que condiciona su capacidad de deformación plástica y engarzamiento de partículas. Así, las sustancias cristalizadas en un sistema isométrico pueden, en la mayoría de los casos, comprimirse directamente. Por el contrario, la compresión directa es prácticamente imposible en las sustancias de naturaleza orgánica que cristalizan en el sistema monoclinico o triclinico, como es el caso de la mayoría de las sustancias farmacológicamente activas. Estas consideraciones deben ser interpretadas como una regla orientativa, ya que algunas sustancias que cristalizan en los sistemas monoclinico y triclinico comprimen de forma directa.

Otros parámetros indicativos de la compresibilidad de las sustancias son los puntos de fusión y ebullición, que dan una idea de la cohesión intermolecular, la simetría molecular y la presencia de agua de cristalización. De igual modo, el tamaño de los cristales también parece influir en la capacidad de compresión; así, por ejemplo, el permanganato potásico sólo puede comprimirse directamente, en estado cristalino, a un determinado tamaño de partícula.

A la compresión directa se oponen las escasas fuerzas de ligazón entre las partículas, lo que da lugar a comprimidos con poca consistencia, y la escasa o mala capacidad de fluencia del polvo del que se parte. En consecuencia, las estrategias enfocadas a favorecerla serían:

- Modificar, por vía física, la estructura y propiedades de las partículas del fármaco, fundamentalmente el tamaño, la forma, el contenido en humedad, el estado cristalino, confiriéndoles las características deseables comentadas anteriormente en los excipientes de compresión directa.
- Emplear dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos. Los alimentadores de flujo forzado son dispositivos mecá-

- nicos que facilitan la eliminación del aire del material liviano y voluminoso, manteniendo un flujo constante del polvo que pasa a las matrices. Ello se reduce al mínimo el atrapamiento de aire, evitando la formación de casquetes (*capping*) en el comprimido terminado. Además, al aumentar la densidad del polvo se obtiene una mayor uniformidad de peso.
- Adicionar excipientes capaces de conferir a la formulación las características requeridas para la compresión (excipientes de compresión directa). Ésta constituye la forma más fácil y habitual de conferir a un principio activo la capacidad de comprimir directamente; sin embargo, el elevado costo de estos excipientes puede llegar a constituir un inconveniente frente a los métodos convencionales.

La compresión directa presenta un creciente interés debido a que simplifica significativamente el proceso de elaboración del comprimido, reduciendo de forma importante los costos, aunque presenta algunas limitaciones, entre las que destacan las siguientes:

- Diferencias en la densidad y el tamaño de partícula del fármaco y el excipiente pueden dar lugar a una estratificación del granulado, lo que se traduce en problemas en la uniformidad de contenido del fármaco, en especial en los principios activos que se utilizan a bajas dosis. Por ello, se aconseja que todos los componentes de la formulación tengan un tamaño y una densidad similares.
- Fármacos que se dosifican en cantidades grandes, si no comprimen algo por sí mismos, pueden plantear problemas en la compresión directa. Considerando que la proporción de fármaco en el comprimido suele ser del orden del 25%, se requeriría una cantidad tan grande de excipiente que daría lugar a un comprimido caro y difícil de deglutir.

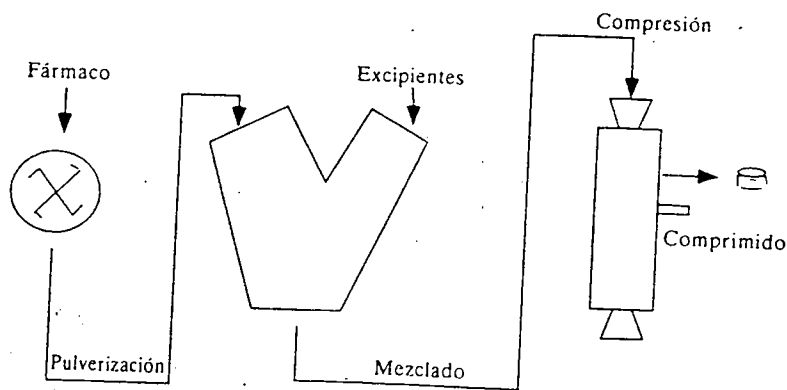


FIGURA 2.23. Etapas del proceso de compresión directa.

- Debido a que el proceso se realiza en seco, se produce gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas en los componentes durante las operaciones de pulverización y mezclado, las cuales pueden originar una distribución no uniforme del principio activo en el comprimido final.

Las etapas previas, utilizadas básicamente en la compresión directa, incluyen únicamente las operaciones de pulverización y mezclado. Un esquema de este método de preparación de comprimidos se recoge en la figura 2.23.

2.2.7. Comprimidos obtenidos por compresión de un granulado

La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: fuerzas de Van der Waals, enlaces por puentes de hidrógeno, puentes sólidos de sustancias cristalinas, etc. El granulado constituye un estado intermedio, no sólo en la fabricación de comprimidos sino también de otras formas farmacéuticas como cápsulas rígidas, sellos y sobres, aunque puede utilizarse como tal.

Las principales razones por las que se recurre a la granulación son:

- Prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos, debidas a diferencias en el tamaño y densidad de las partículas de los componentes. Un granulado ideal (figura 2.24) contendrá todos los componentes de la mezcla en cada gránulo, evitando de esta forma la segregación de componentes.
- Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla. Los gránulos obtenidos a partir de un sistema cohesivo son más grandes, esféricos e isodiamétricos que los componentes iniciales, mejorándose así la capacidad de flujo. Además, estas propiedades reducen las fuerzas de fricción y son menores los efectos de carga eléctrica.
- Aumentar las características de compresión de la mezcla. Ello se consigue por la homogénea distribución del aglutinante como película adhesiva en la superficie de las partículas dentro del granulado.
- Favorecer la expulsión del aire interpuesto. El aire se expulsa más fácilmente al comprimir un sólido constituido por gránulos que por un polvo fino.
- Reducir significativamente la cantidad de polvo generado en el proceso de fabricación. La liberación al medio de polvo que contenga un fármaco de gran actividad puede tener graves consecuencias sobre el personal que lo maneja.
- Reducir la higroscopicidad de la mezcla. Los componentes que son ligeramente higroscópicos en forma de polvo pueden adherirse y formar una pas-

ta. La granulación p
los, debido a su tama
tidad de humedad, re
fluencia.

- Mejorar la velocidad
nulación son sustanci
del producto en el tra
disolución del fármac
- Incrementar la densid

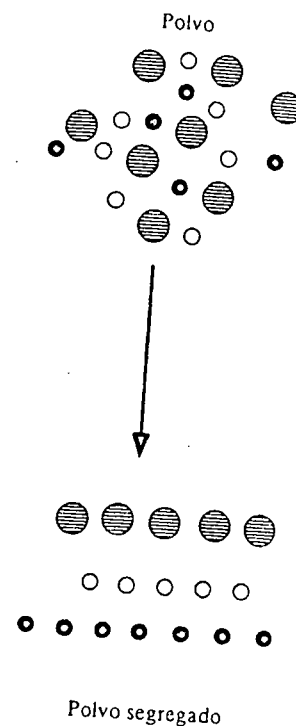


FIGURA 2.24. Esquema ilustrativo de

Previamente a la granulación, el mezclado de los polvos, el cual se procede a mezclar los componentes o compresión se utilizan mezcladores, como son los de cinta o de doble. Una vez obtenido el granulado, los componentes en polvo. En este caso, si se

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jaime Eduardo Delgado Villegas
Apoderado

Oficio N°: 0908

ASUNTO:	Radicación N°	07-118248
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	440
	Folios	051

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado del Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 29 ENE. 2009.

202021

2020
Bogotá, D.C.,

0999

Doctor:
Jaime Eduardo Delgado Villegas
Apoderado

Oficio N°:

ASUNTO:	Radicación N°	07-118248
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	440
	Folios	011

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Gynopharm S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 29 ENF. 2009.

202021