

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 079**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2011 E 11167114 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2526936**

54 Título: **Distribución de tamaño de partícula del miristato de cetilo y/o palmitato de cetilo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2015

73 Titular/es:

**DEVA HOLDING ANONIM SIRKETI (100.0%)
Halkali Merkez Mah. Basin Ekpres Caddesi, No. 1,
Kat: 5 Kucukcekmece
34303 Istanbul, TR**

72 Inventor/es:

**HAAS, PHILIPP DANIEL;
FIRAT, OMER FARUK;
KANDEMIR, LEVENT;
KOC, FIKRET y
SIVASLIGIL, RAMAZAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 538 079 T3

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

DESCRIPCIÓN

Distribución de tamaño de partícula del miristato de cetilo y/o palmitato de cetilo

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a la definición de la distribución del tamaño crítico de partícula y las características de fluidez de mezclas de gránulos y/o polvo del miristato de cetilo o del palmitato de cetilo o de la combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo y a la optimización de los parámetros del proceso para la fabricación.

Antecedentes de la técnica

10 El palmitato de cetilo se deriva del ácido graso, ácido palmítico que está presente como éster de glicerol en muchos aceites y grasas tales como el aceite de palma o el sebo vegetal chino. Un método sintético de preparación consiste en hacer reaccionar el cloruro de palmitoilo y el alcohol cetílico en presencia de magnesio. Véase The Merck Index, 12^{ava} edición página 336. También se hace referencia en el documento de patente de los Estados Unidos US 3169099 A (SOCONY MOBIL OIL CO INC) 02.09.1965 que describe un método biosintético de producir palmitato de cetilo.

15 El miristato de cetilo se deriva del ácido graso saturado, ácido mirístico. Este ácido se encuentra en la mantequilla de nuez moscada, en grasas de las Miristicaceae, en grasas de semillas de palma, grasas de la leche y también en el aceite del esperma de ballena.

El documento de patente de los Estados Unidos US 4.113.881 A (DIEHL HARRY WELDON) 12.09.1978 revela que la administración de una cantidad eficaz de miristoleato de cetilo a un mamífero es útil en la inhibición o el alivio de los síntomas de inflamación de la artritis reumatoide en mamíferos.

20 Los documento de patente de los Estados Unidos US 5569676 A (DIEHL, HARRY W) 29.10.1996 US 5,569,676 revelan el uso del miristoleato de cetilo en el tratamiento de la osteoartritis.

25 El documento de patente internacional WO 01/85162 A (MERACOL CORP LTD ET.AL.) 15.11.2001 describe el uso del miristato de cetilo y/o palmitato de cetilo en el tratamiento del síndrome o enfermedad del intestino irritable. La patente abarca que el miristato de cetilo comprende del 50-98% de la mezcla en peso, preferiblemente, el miristato y palmitato están en una relación de peso de 95:5. La unidad de dosificación oral es una cápsula y contiene de 5-400 mg del miristato de cetilo o la mezcla de miristato de cetilo y de palmitato de cetilo. También incluye un excipiente y/o diluyente, preferiblemente dióxido de silicio, fosfato cálcico y/o óxido magnésico. Preferiblemente dicha mezcla está en una cápsula e incluye un excipiente y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente la unidad de dosificación incluye dióxido de silicio, fosfato cálcico y/o óxido magnésico. La formulación líquida, en donde se prescribe una cantidad de líquido equivalente a al menos 4 cápsulas es para que se tome 3 veces al día. Esto es 30 4.200 mg de miristato de cetilo o mezcla del miristato de cetilo y palmitato de cetilo. Esta mezcla comprende en peso 95% de miristato de cetilo y 5% de palmitato de cetilo en peso. Además había excipientes añadidos en el cuerpo de la cápsula de dos partes que no era de gelatina.

35 El documento de patente internacional WO 01/85163 A (MERACOL CORP LTD ET.AL.) 15.11.2001 revela el uso de miristato de cetilo y/o palmitato de cetilo en el tratamiento del eczema y/o la psoriasis. Por consiguiente, la cápsula también incluye un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptables. Estos son dióxido de silicio, fosfato cálcico y/o óxido magnésico. La unidad de dosificación puede también puede ser un sólido de tipo cera o puede ser una composición líquida consumible por vía oral (por ejemplo; compuesta con un vehículo general de tipo farmacéutico tal como metilcelulosa.

40 El documento de patente internacional WO 2005/118070 A (MERACOL CORP LTD ET.AL.) 15.12.2005 describe el tratamiento de la esclerosis múltiple con el uso del miristato de cetilo y/o palmitato de cetilo. El miristato de cetilo; o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo se administraron simultáneamente, por separado o secuencialmente.

45 El documento de patente internacional WO 03/018731 A (MERACOL CORP LTD) 06.03.2003 define el proceso que prepara una mezcla de miristato de cetilo (de 50-98% en peso y palmitato de cetilo, para su uso en la formulación de cosméticos y productos farmacéuticos.

50 El documento de patente internacional WO 03/045374 A (MERACOL CORP LTD ET.AL.) 05.06.2003 describe el uso del miristato de cetilo y/o palmitato de cetilo en un método de tratamiento y/o profilaxis de un mamífero para al menos el tratamiento de los síntomas del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o otras dificultades respiratorias.

El documento de patente internacional WO 03/026640 A (MERACOL CORP LTD ET.AL.) 03.04.2003 describe el uso del miristato de cetilo y/o palmitato de cetilo en el tratamiento de las alergias alimentarias y/o intolerancias alimentarias.

El documento de patente internacional WO 01/85164 A (MERACOL CORP LTD ET.AL.) 15.11.2001 describe el uso del miristato de cetilo y/o palmitato de cetilo en el tratamiento del herpes.

Compendio de la invención

5 Esta invención abarca la distribución del tamaño crítico de partícula, las características de fluidez de las mezclas de gránulos o polvos que comprenden el miristato de cetilo o palmitato de cetilo o la combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo y el desarrollo de los procesos relacionados.

Problema técnico

10 En la industria farmacéutica, la distribución del tamaño de partícula es uno de los parámetros críticos en la fabricación de muchos productos farmacéuticos e influye directamente en las propiedades físicas de la mezcla final, tales como la fluidez del polvo, la compresibilidad, la homogeneidad etc.

15 En las etapas de fabricación, la característica de una fluidez mala de la mezcla formulada puede dar lugar a la segregación del polvo y con frecuencia se traduce en problemas de uniformidad de contenido en los productos acabados. La no coincidencia de los tamaños de partícula del fármaco y el excipiente es una de las principales causas de la segregación y la mala uniformidad del contenido, y puede ser superada mediante la distribución del tamaño de partícula definido adecuadamente de la mezcla.

El control del tamaño de partícula de la granulación es importante para el mantenimiento de un flujo apropiado de granulación, el control del peso durante la formación de comprimidos y la minimización de la probabilidad de segregación.

20 Una distribución de tamaño de partícula no uniforme influye también en la compresibilidad. Cuando se toma en consideración los efectos de la dureza y la variación de peso, la optimización de la distribución del tamaño de los gránulos es muy necesaria en gran escala.

Además se sabe que la fabricación puede ser mejorada mediante la optimización de la distribución del tamaño de partícula y la fluidez del polvo de la mezcla formulada sin necesidad de cambiar la formulación.

25 Por otra parte, algunos parámetros tales como el índice de compresibilidad, son los parámetros más comúnmente usados para las interacciones entre las partículas en la caracterización de la fluidez del polvo.

Tanto el palmitato de cetilo como el miristato de cetilo son sustancias medicamentosas difíciles de procesar debido a su pegajosidad. Tales sustancias medicamentosas como el palmitato de cetilo y miristato de cetilo pueden perjudicar la fabricación en varias fases, ya que podrían licuarse y convertirse en sustancias pegajosas incluso a temperatura ambiente con/sin ningún impacto mecánico.

30 Las formas en polvo o granulares del palmitato de cetilo y miristato de cetilo tienden a ser aceitosas al tacto y no fluyen libremente lo que presenta problemas para el desarrollo y la producción de todas las formas de dosificación sólidas. Por lo tanto, la formulación y producción de estas composiciones cerosas son extremadamente difíciles cuando se usan las aproximaciones de dosificación sólida convencionales tanto a escala pequeña como a escala comercial.

35 La producción de comprimidos requiere un flujo de polvo uniforme y continuo desde el alimentador hasta las cavidades del troquel. El prensado de los comprimidos de los gránulos y/o la mezcla de polvos de palmitato de cetilo y miristato de cetilo es muy demandante, la pegajosidad del punzón y troquel llega a ser notoria hasta un grado inaceptable. Especialmente en el caso de composiciones cerosas, a velocidad grande de compresión puede haber variaciones del peso del comprimido debido a la alimentación no homogénea del polvo a los troqueles. Además, a 40 compresión de baja velocidad, los tiempos de permanencia más largos pueden hacer que la sustancia se funda por el calor resultante de la compresión.

45 Además, la distribución del tamaño de partícula es una preocupación importante para una operación de llenado de cápsulas con éxito. Las partículas finas de alta densidad aparente requieren una cápsula más grande que no es particularmente adecuada en la formulación de medicamentos de gran carga. En el caso de gránulos gruesos, el llenado dentro de los límites de especificación se hace imposible.

Solución del problema

Se desea optimizar la distribución del tamaño de partículas y el proceso de fabricación de formas de dosificación sólidas orales de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o la combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo y los métodos de su preparación a escala comercial.

50 En la fabricación de formas de dosificación oral de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo, las técnicas conocidas siguen siendo insuficientes debido a sus características cerosas. Por lo tanto, se necesita desarrollar un nuevo proceso con parámetros críticos y optimización del proceso para la fabricación.

Los inventores de la presente invención investigaron el efecto de la distribución del tamaño de partícula de la composición farmacéutica de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o la combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo y sorprendentemente encontraron que los problemas de fabricación se resolvían tanto a escala pequeña como a escala comercial con una mezcla final que tenía una distribución del tamaño de partícula determinada. Además, los inventores han optimizado los parámetros del proceso relacionados que afectaban el tamaño de partícula crítico.

Descripción de las realizaciones

Los aspectos de la presente invención se refieren a la distribución del tamaño de partícula de las formulaciones farmacéuticas o formulaciones de suplementos dietéticos que comprenden miristato de cetilo o palmitato de cetilo o combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo.

Debido a sus características aceitosas, el tamizado de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo o de otros polvos o granos cohesivos es extremadamente difícil debido a su afinidad para obstruir las aberturas del tamiz ya que la aplicación de la fuerza mecánica para la reducción del tamaño puede destruir la integridad de los gránulos y originar la fusión del miristato de cetilo, palmitato de cetilo o combinación de los mismos.

La distribución homogénea del tamaño de partícula de la mezcla final puede lograrse mediante la molienda u otros métodos para alterar los tamaños de las partículas tal como los métodos convencionales. Se pueden usar técnicas de trituración convencionales por ejemplo la molienda en molino de chorro de aire o molino de impacto, un molino de bolas, molino de vibración, molino de mortero y molino de púas.

En la presente invención, la distribución del tamaño de partícula se determina según el Capítulo General de la Farmacopea de los Estados Unidos <786>.

En otro aspecto de la presente invención, se dan a conocer las propiedades físicas de las partículas sólidas de miristato de cetilo y palmitato de cetilo.

El índice de compresibilidad es una medida indirecta de la fluidez del polvo y se determina según el Capítulo General de la Farmacopea de los Estados Unidos <1174>.

Se llevó a cabo un análisis de riesgo para los estudios de optimización de proceso en todos los parámetros del proceso de cada unidad operativa. Se identificaron los parámetros de alto riesgo en función de su impacto potencial y la probabilidad de ocurrencia en los atributos de calidad del producto de fármaco. Se seleccionaron los parámetros como factores de alto riesgo para ser estudiados usando un diseño experimental con el fin de optimizarlos.

Se usó un enfoque de DOE (diseño de experimentos) para la optimización de procesos, donde se identificaron y estudiaron los intervalos aceptables en torno a los parámetros de destino para el secado y llenado.

Se realizó un análisis detallado de muestras en proceso para cada unidad operativa a fin de asegurar una amplia caracterización del proceso de fabricación. Además se midieron los atributos de calidad del producto de fármaco acabado y todas las respuestas se analizaron estadísticamente.

Se llevó a cabo el análisis de riesgo mediante la identificación de los parámetros críticos del proceso en cada unidad operativa. El impacto potencial de los parámetros identificados en los atributos críticos de calidad del producto de fármaco y la probabilidad de ocurrencia se evaluaron en base a la experiencia y conocimientos previos.

Las características de flujo de los gránulos y la desintegración y disolución de la forma de dosificación final que contenía miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo son particularmente dependientes de la distribución del tamaño de partícula.

El secado tuvo que hacerse a temperatura ambiente. La temperatura, aunque identificada como un factor de alto riesgo, no se ha incluido en el plan de optimización ya que se había optimizado a 35° C. El tiempo de secado fue identificado como un factor de alto riesgo para LOD y disolvente residual. Por lo tanto, es necesario optimizar el tiempo de secado para asegurar la calidad del producto.

Se generó un Diseño Factorial Fraccionado al azar (2^{5-1}) con 3 puntos centrales (16+3=19 lotes) usando el software de Design Expert (Ver.8). Antes de ejecutar el estudio del DOE, se estudiaron dos lotes de prueba en el tamaño de lote de 2 kg para asegurar la viabilidad de la fabricación. Se seleccionaron la ejecución # 3 y la ejecución #10 para los lotes de prueba ya que estos representaban los extremos, es decir, las condiciones más húmedas y más secas, respectivamente.

Los resultados de los 19 lotes se han resumido como sigue;

Tabla 1

| Parámetros de los Gránulos | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Nº de ejecución | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| LOD a 35° C (%) | 0,13 | 0,30 | 0,05 | 0,31 | 0,37 | 0,12 |
| Índice de Compresibilidad (%) | 19,15 | 14,58 | 19,77 | 13,83 | 19,15 | 15,61 |
| Distribución de tamaño de partícula (% de gránulos retenidos en µm) | | | | | | |
| # 1700 µm (%) | 16,5 | 12,2 | 8,58 | 9,14 | 12,44 | 12,36 |
| # 425 µm (%) | 45,94 | 40,66 | 5,58 | 49,6 | 34,38 | 34,88 |
| # 250 µm (%) | 22,16 | 29,8 | 57,9 | 27,02 | 28,52 | 28,94 |
| # 180 µm (%) | 5,56 | 5,38 | 9,24 | 6,64 | 5,6 | 12,06 |
| # 150 µm (%) | 5,68 | 6,88 | 9,66 | 5,54 | 7,8 | 7,2 |
| Por debajo de # 150 µm (%) | 3,64 | 4,72 | 7,2 | 2 | 10,8 | 3,32 |

Tabla 2

| Parámetros de los Gránulos | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº de ejecución | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| LOD a 35° C (%) | 0,84 | 0,12 | 0,23 | 0,05 | 0,07 | 0,67 |
| Índice de Compresibilidad (%) | 12,77 | 11,83 | 11,83 | 11,11 | 12,5 | 12,5 |
| Distribución de tamaño de partícula (% de gránulos retenidos en µm) | | | | | | |
| # 1700 µm (%) | 9,16 | 12,74 | 5,7 | 10,56 | 6,12 | 8,1 |
| # 425 µm (%) | 48,78 | 42,48 | 36,68 | 50,12 | 43,66 | 44,5 |
| # 250 µm (%) | 31,32 | 27,62 | 30,16 | 25,46 | 34,02 | 31,06 |
| # 180 µm (%) | 4,52 | 6,44 | 10,4 | 4,48 | 7,12 | 8,18 |
| # 150 µm (%) | 4,58 | 6,14 | 12,12 | 5,34 | 5,92 | 5,22 |
| Por debajo de # 150 µm (%) | 1,56 | 2,14 | 5 | 2,34 | 1,88 | 2,74 |

Tabla 3

| Parámetros de los Gránulos | | | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº de ejecución | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
| LOD a 35° C (%) | 0,18 | 0,08 | 0,16 | 0,07 | 0,07 | 0,03 |
| Índice de Compresibilidad (%) | 14.13 | 15.05 | 12.05 | 17.05 | 17.90 | 17.39 |
| Distribución de tamaño de partícula (% de gránulos retenidos en µm) | | | | | | |
| # 1700 µm (%) | 7,08 | 10,36 | 6,46 | 11 | 12,48 | 8,82 |
| # 425 µm (%) | 46,78 | 53,08 | 42,94 | 36,62 | 38,28 | 38,1 |
| # 250 µm (%) | 32,84 | 27,36 | 34,42 | 32,1 | 28,42 | 26,26 |
| # 180 µm (%) | 5,88 | 3,88 | 6,64 | 8,74 | 10,62 | 19,18 |
| # 150 µm (%) | 5,22 | 3,84 | 6,1 | 7,08 | 6,02 | 5,26 |
| Por debajo de # 150 µm (%) | 1,88 | 1,12 | 2,68 | 4,22 | 4 | 2,32 |

Tabla 4

| Parámetros de los Gránulos | |
|--|-----------|
| Nº de ejecución | 19 |
| LOD a 35° C (%) | 0,13 |
| Índice de Compresibilidad (%) | 13,33 |
| Distribución de tamaño de partícula (% de gránulos retenidos en µm) | |
| # 1700 µm (%) | 9,4 |
| # 425 µm (%) | 49,54 |
| # 250 µm (%) | 29,68 |
| # 180 µm (%) | 4,78 |
| # 150 µm (%) | 5,42 |
| Por debajo de # 150 µm (%) | 2,88 |

- 5 Estos valores son útiles para generar especificaciones o límites para las formas de dosificación semi-acabadas o acabadas.

En un primer aspecto, las formulaciones farmacéuticas o formulaciones de suplementos dietéticos comprenden partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo en donde la distribución de tamaño de partícula está en el intervalo de 150 µm a 1600 µm. Las formulaciones

- farmacéuticas o formulaciones de suplementos dietéticos de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo se caracterizan porque dichas formulaciones se preparan mediante el uso de: a) partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo o, b) mezclas en polvo de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo con un excipiente o mezclas de excipientes o, c) gránulos de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo que tienen una distribución de tamaño de partícula (PSD) en el intervalo de $150 \mu\text{m} \leq \text{PSD} \leq 1600 \mu\text{m}$.
- 5
- En otro aspecto, las formulaciones farmacéuticas o formulaciones de suplementos dietéticos que comprenden partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo tienen una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente el 95% de las partículas son mayores de $150 \mu\text{m}$.
- 10
- En otro aspecto, las formulaciones farmacéuticas o formulaciones de suplementos dietéticos que comprenden partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo tienen una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente el 25% de las partículas están entre 150 y $250 \mu\text{m}$.
- 15
- En otro aspecto, las formulaciones farmacéuticas o formulaciones de suplementos dietéticos que comprenden partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo tienen una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente el 60% de las partículas están entre 250 y $425 \mu\text{m}$.
- 20
- En otro aspecto, las formulaciones farmacéuticas o formulaciones de suplementos dietéticos que comprenden partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo tienen una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente el 60% de las partículas son mayores de $425 \mu\text{m}$.
- 25
- Tres clases características de partículas se definen como sigue; ultrafina (se corresponde a la alimentación de polvo que tiene un diámetro menor o igual a $150 \mu\text{m}$); fina (se corresponde a la alimentación de polvo que tiene un diámetro entre $150 \mu\text{m}$ y $250 \mu\text{m}$); gruesa (se corresponde a la alimentación de polvo que tiene un diámetro mayor de $425 \mu\text{m}$).
- Según esta invención, a) las partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo o, b) las mezclas de polvo de partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo con un excipiente o mezclas de excipientes o, c) los gránulos de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo se caracterizan porque a-) la relación de la cantidad de partículas ultrafinas a la cantidad de partículas gruesas es de 2:1 a 1:6, b-) la relación de la cantidad de partículas gruesas a la cantidad de partículas finas es de 5:1 a 5:12, c-) la relación de la cantidad de partículas gruesas a la cantidad de partículas totales acumuladas es de 1:19 a 3:2, d-) la relación de la cantidad de partículas con partículas mayores de $250 \mu\text{m}$ a la cantidad de partículas menores de $250 \mu\text{m}$ es de 1:1 a 19:1.
- 30
- 35
- La relación de la cantidad de partículas ultrafinas (partículas $\leq 150 \mu\text{m}$) a la cantidad de partículas gruesas (partículas $> 425 \mu\text{m}$) es de 2:1 a 1:6.
- 40
- La relación de la cantidad de partículas gruesas (partículas $> 425 \mu\text{m}$) a la cantidad de partículas finas (partículas de $150 \mu\text{m}$ - $250 \mu\text{m}$) es de 5:1 a 5:12.
- La relación de la cantidad de partículas gruesas (partículas $> 425 \mu\text{m}$) a la cantidad de partículas totales acumuladas (partículas $< 425 \mu\text{m}$) es de 1:19 a 3:2.
- La relación de la cantidad de partículas con partículas mayores de $250 \mu\text{m}$ a la cantidad de partículas menores de $250 \mu\text{m}$ es de 1:1 a 19:1.
- 45
- En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a productos farmacéuticos o suplementos dietéticos que incluyen miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo que tienen un índice de compresibilidad < 20 .
- Según las reivindicaciones anteriores, a) las partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo o, b) mezclas en polvo de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo con un excipiente o mezclas de excipientes o, c) gránulos de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo se caracterizan porque el índice de compresibilidad de las partículas no es mayor de 20.
- 50
- Según los resultados obtenidos de los lotes, la mezcla final de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo tiene un promedio de índice de compresibilidad de 14,82.

En la presente invención, las composiciones farmacéuticas o composiciones de suplementos dietéticos que comprenden miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo pueden contener uno o más excipientes, tales como diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, y lubricantes.

5 La cantidad de cada tipo de aditivo empleado, por ejemplo, un deslizante, aglutinante, desintegrante, relleno o diluyente y lubricante puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica.

El término 'relleno' y el término 'diluyente' se usan en este documento indistintamente. Los rellenos llenan el tamaño de una composición, lo que es práctico en la producción y conveniente en el uso del consumidor. Rellenos/diluyentes adecuados incluyen, pero no están limitados a, el carbonato cálcico, fosfato cálcico, fosfato cálcico dibásico, sulfato cálcico tribásico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa, derivados de dextrina, dextrina, 10 dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, α -lactosa, β -lactosa, Tablettose®, varios grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Floc®), polímeros de metilcelulosa tales como, por ejemplo, Methocel A®, Methocel A4C®, Methocel A 15C®, Metocel A4M®), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (de baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, Methocel E®, F y K, Metolose SH® de Shin-Etsu, grados de Methocel F® y Metolose 65 SH®, los grados de 4.000, 15.000 y 100.000 cps de Methocel K®; y los grados de 4.000, 15.000, 39.000 y 100.000 de Metolose 90 SH®), carboximetilcelulosa de sodio, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de la celulosa, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de maíz pregelatinizado), carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, sorbitol, almidón, 15 sacarosa, azúcar, y xilitol, y eritritol.

20 Se utiliza un aglutinante para impartir cualidades de cohesión a la forma de dosificación sólida y de este modo asegurar que un comprimido permanezca intacto después de la compresión. Ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa, y sorbitol), ceras, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, de acacia, tragacanto, alginato de sodio, celulosas, 25 y Veegum), y polímeros sintéticos tales como polimetacrilatos y polivinilpirrolidona (povidona), etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, óxido de polietileno, mezclas de los mismos y similares.

Un desintegrante es una sustancia que ayuda a la composición a romperse una vez ingerida. Los desintegrantes son, pero no están limitados a, polivinilpirrolidona entrecruzada (crospovidona, polyplaspdone XL®, kollidon CL®); almidones tales como el almidón de maíz y el glicolato de almidón de sodio seco; gomas tales como el almidón de 30 maíz y el glicolato de almidón de sodio seco; gomas tales como el ácido algínico, alginato de sodio, goma de guar; croscarmelosa sódica; productos de celulosa tales como la celulosa microcristalina y sus sales, celulosa microfina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, mezclas de los mismos y similares.

Los deslizantes mejoran la fluidez de la composición. La composición puede también comprender un deslizante. Los deslizantes son, pero no están limitados a, la sílice coloidal, celulosa en polvo, talco, fosfato cálcico tribásico, 35 mezclas de los mismos y similares.

La presencia de un lubricante es particularmente preferida cuando la composición es un comprimido puesto que los lubricantes mejoran el proceso de formación de comprimidos. Los lubricantes impiden que los ingredientes de la composición se agreguen y se peguen a los pistones de los comprimidos o de la máquina de llenado de cápsulas y mejoran la fluidez de la mezcla de la composición. Los lubricantes son, pero no están limitados al oleato de sodio, 40 estearato de sodio, benzoato de sodio, estearato de sodio, cloruro de sodio, ácido esteárico, fumarato de estearilo de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, laurilsulfato de magnesio, fumarato de estearilo de sodio, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, zinc, polietilenglicol, talco, mezclas de los mismos y similares.

Los aromas son, pero no se limitan al, aceite de canela, esencia de manzana, esencia de pera, esencia de melocotón, esencia de uva, esencia de fresa, esencia de frambuesa, esencia de cereza, esencia de ciruela, esencia 45 de piña, esencia de albaricoque, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas, aceite de cassia, aceites de cítricos tales como el limón, naranja, uva, lima y pomelo, vainilla, benzaldehído, aldehído C-8, aldehído C-9, aldehído C-12, aldehído de acacia de toliolo, aceite de anís, benzaldehído, aceite de alcaravea, cardamomo (aceite, tintura, extracción alcohólica), jarabe de cereza, jarabe de ácido cítrico, 50 ácido cítrico, aceite de clavo, cacao, jarabe de cacao, aceite de cilantro, dextrosa, acetato de etilo, etil vainillina, aceite de hinojo, jengibre, glucosa, glicerina, glicerriza, miel, aceite de lavanda, aceite de limón, manitol, aceite de nuez moscada, salicilato de metilo, aceite de naranja, agua de azahar, menta (aceite, extracción alcohólica, agua), frambuesa, rosa (aceite, agua), aceite de romero, sacarina de sodio, jarabe de zarzaparrilla, aceite de menta, aceite de tomillo, bálsamo de Tolú, vainilla, tintura de vainilla, jarabe de bálsamo de Tolú, jarabe de cereza silvestre y 55 mezclas de los mismos y similares.

Los agentes aumentadores de la viscosidad/agentes de suspensión son, pero no están limitados a, los derivados de la celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, acacia, alginatos, tragacanto, goma de

xantano, bentonita, carbómero, carragenano, celulosa en polvo, gelatina y mezclas de los mismos y similares. La goma de xantano es preferida.

- 5 Se añaden componentes de tamponamiento para estabilizar la suspensión a un intervalo de pH deseado. Los agentes de tamponamiento son pero no están limitados a, sales de ácidos débiles tales como carbonatos, citratos, gluconatos, fosfatos y tartratos y mezclas de los mismos y similares. El ácido cítrico y citrato de sodio se utilizan sobre todo para estabilizar el pH.

La selección de excipientes y cantidades a usar puede determinarse por el científico. Uno o más de estos aditivos pueden elegirse y usarse por el experto teniendo en cuenta las propiedades particulares deseadas de la forma de dosificación sólida.

- 10 Composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, cápsulas, comprimidos, gránulos, polvos y bolsitas de dosis unitarias.

Los siguientes ejemplos se dan con el propósito de ilustración de la presente invención y no deben limitar el alcance de la invención.

Ejemplo: Fórmula por unidad de cápsula y proceso de fabricación:

- 15 Se proporciona un proceso para la preparación de una cápsula de una forma farmacéutica de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo, adecuada para la administración oral, dicho proceso comprende las etapas siguientes:

20 a) Se pesan y se tamizan 350,00 mg por cápsula de ingredientes activos y 63,6 mg por cápsula de diluyente, 7,05 mg por cápsula de desintegrante, y 23,50 mg por cápsula de aglutinante usando un tamiz adecuado en tamiz vibratorio.

b) Se transfieren los diluyentes tamizados, ingredientes activos, desintegrantes y aglutinante al granulador y se premezclan.

c) Se lleva a cabo la granulación con un agente de granulación y se secan los gránulos en un Glatt Powder Coater and Granulator (GPCG).

- 25 d) Se muelen los gránulos retenidos en el tamiz vibratorio con una malla adecuada en un co-molino de Quadro para romper las aglomeraciones pequeñas/gránulos más grandes.

e) Los gránulos se almacenan en un recipiente de polietileno de alta densidad (HDPE) hermético forrado de bolsa doble de polietileno.

- 30 f) Se llenan y recogen las cápsulas después de comprobar lo siguiente: variación del peso individual, peso del grupo y tiempo de desintegración.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica o formulación de suplementos dietéticos de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo caracterizada porque dicha formulación se prepara mediante el uso de: a) partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo que tienen una distribución de tamaño de partícula en el intervalo de $150 \mu\text{m} \leq \text{PSD} \leq 1600 \mu\text{m}$ o, b) mezclas en polvo de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo con un excipiente o mezclas de excipientes que tienen una distribución de tamaño de partícula en el intervalo de $150 \mu\text{m} \leq \text{PSD} \leq 1600 \mu\text{m}$ o, c) gránulos de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo que tienen una distribución de tamaño de partícula en el intervalo de $150 \mu\text{m} \leq \text{PSD} \leq 1600 \mu\text{m}$ en donde la distribución de tamaño de partícula de los gránulos, partículas y mezclas de polvos se determina según el Capítulo General de la Farmacopea de Estados Unidos <786>.
2. Partículas o gránulos o mezclas de polvos, como se reivindica en la reivindicación 1, que tienen la siguiente distribución de tamaño de partícula: a-) 95% de las partículas son mayores de $150 \mu\text{m}$ y, b-) 25% de las partículas están entre $150 \mu\text{m}$ y $250 \mu\text{m}$ y, c-) 60% de las partículas están entre $250 \mu\text{m}$ y $425 \mu\text{m}$ y, d-) 60% de las partículas son mayores de $425 \mu\text{m}$.
3. Según las reivindicaciones anteriores, a) partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo o, b) mezclas en polvo de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo con un excipiente o mezclas de excipientes o, c) gránulos de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo se caracterizan porque el índice de compresibilidad de las partículas no es mayor de 20, en donde el CI se determina según el Capítulo General de la Farmacopea de Estados Unidos <1174>.
4. Según la reivindicación 1 a 2a), partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo o, b) mezclas de polvo de partículas de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo con un excipiente o mezclas de excipientes o, c) gránulos de miristato de cetilo o palmitato de cetilo o una combinación de miristato de cetilo y palmitato de cetilo se caracterizan porque a-) la relación de la cantidad de partículas ultrafinas a la cantidad de partículas gruesas es de 2:1 a 1:6, b-) la relación de la cantidad de partículas gruesas a la cantidad de partículas finas es de 5:1 a 5:12, c-) la relación de la cantidad de partículas gruesas a la cantidad de partículas totales acumuladas es de 1:19 to 3:2, d-) la relación de la cantidad de partículas con partículas mayores de $250 \mu\text{m}$ a la cantidad de partículas menores de $250 \mu\text{m}$ es de 1:1 a 19:1.