

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 764**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
B29C 47/00 (2006.01)
B29C 47/60 (2006.01)
B29C 31/00 (2006.01)
B29C 47/10 (2006.01)
B29C 47/38 (2006.01)
B29C 47/40 (2006.01)
B29C 47/64 (2006.01)
B29C 47/76 (2006.01)
B29C 47/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07726820 .9**
96 Fecha de presentación: **12.03.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1996163**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54 Título: **Procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio activo**

30 Prioridad:
10.03.2006 EP 06004999
10.03.2006 US 781398 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2012

73 Titular/es:
ABBOTT GMBH & CO. KG
MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE

72 Inventor/es:
KESSLER, Thomas;
BREITENBACH, Jörg;
SCHMIDT, Christoph;
DEGENHARDT, Matthias;
ROSENBERG, Jörg y
KRULL, Harald

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 376 764 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

Procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio activo

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio biológicamente activo que comprende alimentar el principio activo y un agente de formación de matriz a un extrusor y formar un producto extruido uniforme.

10 Hace tiempo que se conoce un procedimiento continuo para producir formas farmacéuticas sólidas, incluyendo productos de solución sólida, e implica convertir una masa fundida de aglutinante polimérico que contiene principios activos en la forma farmacológica requerida mediante moldeo por inyección o extrusión y conformación posterior (véanse, por ejemplo, los documentos EP-A-240 904, EP-A-240 906 y EP-A-337 256). Se obtienen resultados satisfactorios en este procedimiento cuando el principio activo tiene un punto de fusión bajo y/o una solubilidad alta en el aglutinante polimérico fundido. Los principios activos que tienen un punto de fusión bajo se licuan al entrar en contacto con la masa fundida de aglutinante polimérico y el principio activo licuado puede dispersarse con facilidad en la masa fundida de aglutinante polimérico. De manera alternativa, los principios activos que tienen una solubilidad alta en el aglutinante polimérico fundido se disuelven fácilmente en la masa fundida de aglutinante polimérico.

15 Los problemas se presentan cuando el principio activo tiene un punto de fusión alto y/o una solubilidad limitada en el aglutinante polimérico fundido. Para una dispersión adecuada del principio activo pueden requerirse temperaturas elevadas del cilindro del extrusor, un tiempo de mezclado relativamente largo y/o cizallamiento alto con el fin de llevar a cabo el mezclado suficiente del principio activo con la masa fundida de aglutinante polimérico. Esto puede dar como resultado un sobrecalentamiento local y el daño del producto, especialmente cuando se utiliza un principio activo sensible al cizallamiento y a la temperatura. Una desventaja adicional de la necesidad de temperaturas elevadas del cilindro del extrusor son los costes elevados de energía.

20 Además, el documento EP 0 580 860 B2 describe un procedimiento para producir una dispersión sólida de un fármaco disuelto en un polímero, en el que se emplea un extrusor de doble tornillo equipado con medios de paleta o bloques de amasado. Tales bloques de amasado consisten, por ejemplo, en levas de disco dispuestas desplazadas en forma de una escalera en espiral. La sustancia se comprime a través de un espacio ahusado estrecho entre las levas de disco y el alojamiento del extrusor. Durante el paso a través del extrusor, el material se somete de este modo a altos esfuerzos cortantes locales, que pueden conducir a una degradación excesiva del principio activo y/o del polímero. El cizallamiento también puede ocasionar un desgaste excesivo del equipo de extrusión.

25 En el documento US 2005/0024986 A1, se describe un elemento de amasado modificado para un extrusor de tornillo.

El documento DE 103 38 180 B3 describe un método de producción de un tornillo de extrusor que comprende levas de disco.

35 El documento WO 98/18610 A1 describe un método para incluir o encapsular de manera continua un componente en una matriz. El método descrito en este documento comprende la etapa de mezclar al menos un material de matriz plastificable con al menos un plastificante y al menos un componente para controlar la velocidad de liberación de un material encapsulante. El mezclado se lleva a cabo en condiciones de cizallamiento bajo para plastificar el material plastificable sin destruir sustancialmente el al menos un material plastificable y obtener una masa plastificada sustancialmente homogénea. El mezclado puede llevarse a cabo en un extrusor usando una configuración de tornillo de extrusión apropiada para lograr un mezclado de cizallamiento bajo. En el extrusor, puede emplearse una combinación de elementos de transporte de pequeño paso alterno con elementos de mezclado distributivos, que están escalonados formando un ángulo entre sí para proporcionar un flujo de escape orientado axialmente en el interior del cilindro de extrusor.

40 El documento WO 2006/024881 A2 describe la extrusión de una mezcla que contiene un agente farmacéuticamente activo utilizando un excipiente plastificante en una cantidad suficiente como para actuar como plastificante y también actuar como lubricante.

45 Finalmente, el documento US 6.499.984 B1 describe la producción continua de granulación farmacéutica y el documento WO 03/077827 A1 describe un procedimiento adicional para producir una dispersión sólida de fármaco.

50 Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio biológicamente activo en un agente de formación de matriz, en particular, en un polímero que evita la necesidad de temperaturas elevadas o altos esfuerzos cortantes locales.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio biológicamente activo en un agente de formación de matriz, en particular, en un polímero en el que se

reduce al mínimo la degradación del principio activo y/o el agente de formación de matriz y/o de las sustancias secundarias.

5 La presente invención proporciona un procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio biológicamente activo que comprende alimentar el principio activo y un agente de formación de matriz a un extrusor y formar un producto extruido uniforme. El extrusor comprende al menos dos árboles de rotación, llevando cada uno de los árboles una pluralidad de elementos de procesamiento dispuestos de forma axial uno detrás del otro. Los elementos de procesamiento definen (i) una sección de alimentación y transporte, (ii) al menos una sección de mezclado y (iii) una sección de descarga. La sección de alimentación y transporte se coloca la más alejada aguas arriba, cerca de la tolva del extrusor, la al menos una sección de mezclado se coloca aguas abajo de la sección de alimentación y transporte y la sección de descarga se coloca la más alejada aguas abajo, cerca de la abertura de descarga del extrusor. El término "aguas abajo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al sentido en el que se transporta el material en el extrusor.

15 Los elementos de procesamiento pueden conformarse de forma separada. Éstos pueden encadenarse uno detrás del otro a lo largo del árbol del extrusor. Sin embargo, también es posible que los elementos de procesamiento se conformen de manera solidaria. En este caso, la estructura de superficie del elemento conforma los elementos de procesamiento.

20 De acuerdo con la invención, el/los elemento(s) de procesamiento que define(n) la sección de mezclado comprende(n) un elemento de mezclado que se deriva de un elemento tipo tornillo. Se prevé que un elemento de mezclado "que se deriva de un elemento tipo tornillo" se refiera a un elemento cuya forma básica es la de un elemento de tornillo, pero que se haya modificado de tal manera que ejerza un efecto de combinación o de mezclado además de un efecto de transporte. El elemento tipo tornillo subyacente es un elemento de tornillo de alimentación positiva (o "para la mano derecha"). Se cree que el modo de mezclado ejercido mediante los elementos de mezclado inventivos es predominantemente distributivo más que un mezclado dispersivo.

25 Hasta ahora, los medios de paleta o bloques de amasado se han empleado de forma convencional al amasar y plastificar mezclas farmacéuticas. Estos bloques de amasado consisten en discos de leva que están desplazados mutuamente en un ángulo en una dirección periférica. Los discos de leva tienen caras de empalme que son perpendiculares al sentido de transporte general en el extrusor. Mientras estos bloques de amasado proporcionan un amasado y homogenización eficaz, se produce cizallamiento alto local en los bordes de los discos de leva. Se considera que este cizallamiento local es perjudicial para el principio activo u otros componentes.

30 Los elementos de mezclado preferidos no tienen un área de superficie plana con una normal paralela y opuesta al sentido de transporte general. En particular, puede ser que los elementos de mezclado no tengan ninguna cara que sea perpendicular al sentido de transporte general.

Los elementos de mezclado utilizados de acuerdo con la invención no tienen caras de empalme que sean perpendiculares al sentido de transporte general.

35 El elemento de mezclado utilizado de acuerdo con la invención tiene rebajes formados en la rosca del tornillo de un elemento tipo tornillo. Los elementos de mezclado de este tipo se conocen como tales y, por ejemplo, se describen en los documentos WO 2004/009326 A1, US 5.318.358 y US 6.106.142.

40 El elemento de mezclado utilizado de acuerdo con la invención tiene una pluralidad de partes de anillo concéntricas formadas mediante ranuras giradas en un elemento tipo tornillo. Por lo tanto, el elemento de mezclado tiene una rosca continua de tornillo que se interrumpe sólo mediante ranuras giradas con partes de anillo.

45 De manera sorprendente, se ha encontrado que estos elementos de mezclado permiten un grado suficiente de mezclado u homogeneización con menos degradación del principio activo o formación de otros componentes en comparación con un procedimiento convencional que emplea medios de paleta o bloques de amasado. Además, se puede elegir una temperatura más baja del cilindro del extrusor al mismo tiempo que se sigue obteniendo un producto extruido de la misma calidad. Adicionalmente, se ha encontrado, de manera sorprendente, que los elementos de mezclado inventivos proporcionan un mejor efecto de limpieza automática. El efecto de limpieza automática evita que los residuos del material extruido permanezcan en el extrusor durante periodos prolongados de tiempo.

50 El extrusor comprende al menos dos árboles de eje paralelo y, en realizaciones preferidas, es un extrusor de doble tornillo. Los árboles pueden ser rotar en el mismo sentido o rotar en sentido contrario, pero preferiblemente rotan en el mismo sentido. El extrusor puede comprender más de dos y, por ejemplo, hasta seis árboles. Los elementos de procesamiento dispuestos en árboles adyacentes se engranan con precisión.

La sección de alimentación y transporte, así como la sección de descarga permiten un paso suave del material

alimentado al extrusor desde el extremo de alimentación hasta el extremo de descarga del extrusor. Los elementos de procesamiento empleados en la sección de alimentación y transporte o en la sección de descarga típicamente tienen la forma de un elemento de tornillo sinfin, es decir, un elemento caracterizado por una rosca del tornillo esencialmente continua.

5 En realizaciones preferidas, los elementos de procesamiento comprenden adicionalmente al menos un elemento de contrapresión. En general, el elemento de contrapresión está colocado aguas abajo de la sección de mezclado. Los elementos de contrapresión sirven para crear una contrapresión suficiente para permitir un grado deseado de mezclado y/u homogenización. Los elementos de contrapresión se diseñan para guardar el material transportado en el extrusor. Pueden derivarse de un elemento tipo tornillo que tiene una rosca de paso reducido, con relación a los
10 elementos de transporte. Alternativamente, pueden derivarse de un tornillo de rosca inversa, de modo que transportan el material en un sentido opuesto con relación al sentido de transporte general del extrusor. El elemento de contrapresión puede formarse de forma separada del elemento de mezclado o solidariamente con el elemento de mezclado.

De acuerdo con un aspecto ventajoso de la invención, los elementos de procesamiento definen

- 15 (i) una sección de alimentación y transporte,
(ii) una primera sección de mezclado colocada aguas abajo de la sección de alimentación y transporte y
(iii) una sección de transporte intermedia colocada aguas abajo de la primera sección de mezclado,
(iv) una segunda sección de mezclado colocada aguas abajo de la sección de transporte intermedia, y
(v) una sección de descarga.

20 Preferiblemente, los elementos de procesamiento comprenden adicionalmente un elemento de contrapresión colocado aguas abajo de, y adyacente a la segunda sección de mezclado.

La longitud de la sección de alimentación y transporte se selecciona de forma adecuada, de tal manera que el material que se alimenta al extrusor experimenta un ablandamiento importante o se encuentra casi fundido cuando el material entra en la (primera) sección de mezclado. Preferiblemente, la sección de alimentación y transporte
25 corresponde a desde aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 40% de la longitud total del árbol. Preferiblemente, la sección de descarga corresponde a desde aproximadamente el 15 hasta aproximadamente el 30% de la longitud total del árbol.

De acuerdo con un aspecto ventajoso de la invención, se utiliza un extrusor de doble tornillo. Éste tiene al menos dos árboles que rotan en el mismo sentido paralelos. En la sección de mezclado o en las secciones de mezclado, los
30 árboles están equipados con elementos de mezclado que se engranan entre sí. La cara de los elementos de mezclado está limitada por arcos circulares que corresponden al diámetro de tornillo exterior, el diámetro central de tornillo y, a lo sumo, la distancia central de los elementos de mezclado. Los árboles se guían sobre segmentos circulares del alojamiento del extrusor que son paralelos a los árboles.

De manera ventajosa, el elemento de mezclado comprende partes de tornillo entre las partes de anillo que ocasionan primero una acumulación de presión que impulsa la sustancia a través del espacio anular entre el alojamiento del extrusor y las partes de anillo con una acción de cizallamiento y de alargamiento; después, la presión se reduce nuevamente. La secuencia repetitiva del paso por el espacio de cizallamiento, acumulación de presión, paso por el espacio de cizallamiento, etc., en los elementos de mezclado, ocasiona una tensión definida en la sustancia y, de este modo, una tensión uniforme, sin aplicar tensión excesiva en particular al principio activo.

40 Las partes de tornillo entre las partes de anillo de un elemento de mezclado pueden tener la misma rosca de paso. Sin embargo, la rosca de paso de estas partes de tornillo también puede ser diferente. De acuerdo con una realización ventajosa de la presente invención, las partes de tornillo de al menos un elemento de mezclado en cada árbol tienen, en parte, una rosca de tornillo derecha y, en parte, una rosca de tornillo inversa.

El espacio anular y/o de cizallamiento entre las partes de anillo y los segmentos circulares cóncavos del alojamiento del extrusor puede tener una altura diferente para producir un efecto de mezclado suficiente para el principio activo del agente de formación de matriz. Para este propósito, la parte de anillo puede corresponder sólo al diámetro central del árbol del tornillo. El espacio anular también puede tener una altura de desde el 10 por ciento hasta el 90 por ciento de la profundidad de la rosca del tornillo. Además, el diámetro de las partes de anillo puede corresponder aproximadamente a la distancia central de dos árboles adyacentes.

50 Antes de que la sustancia se someta a una tensión durante su paso a través del espacio anular o de cizallamiento,

5 ésta debe transportarse una cierta distancia de transporte mediante una parte de tornillo para acumular la presión requerida. Para este propósito, las partes de tornillo ubicadas entre las dos partes de anillo adyacentes por lo general tienen una longitud de al menos 1/10, preferiblemente al menos 1/5 del diámetro de tornillo. Las ranuras giradas de las partes de anillo preferiblemente tienen una profundidad de, por ejemplo, 1/2 o menos de la profundidad de la rosca. El ángulo de los flancos de las ranuras giradas puede ser, por ejemplo, de 30 a 90 grados. Preferiblemente, las ranuras oblicuas están giradas, en particular en un ángulo de aproximadamente 60 grados hacia el eje del árbol.

10 Mediante la eliminación de material en la cresta y flancos del tornillo, el elemento de mezclado puede dotarse de partes adicionales. De este modo, en particular una sección de mezclado con una acción de transporte sustancialmente neutra puede proporcionarse mediante la eliminación de material.

Después de los espacios anulares, la rosca de tornillo puede continuar en el mismo ángulo de paso. Es decir, las partes de tornillo del elemento de mezclado pueden formar una rosca de tornillo continua además de las interrupciones giradas en el área de las partes de anillo.

15 Las partes de anillo permiten que se consigan superficies de dispersión adicionales. Se puede obtener, además, una ampliación sustancial de la superficie de dispersión si las partes de tornillo entre las partes de anillo se disponen en un desplazamiento angular progresivo entre sí con el mismo sentido de rotación, por ejemplo, en un desplazamiento angular en la mitad del ángulo de rosca. Las partes de tornillo desplazadas de forma angular forman caras desplazadas de forma angular de manera escalonada como superficies de dispersión adicionales.

20 De acuerdo con una realización de la invención, el elemento de mezclado o los elementos de mezclado utilizados en los árboles del extrusor de doble tornillo se describen en el documento WO 2004/009326 A1, que se incorpora en el presente documento para referencia. Las figuras 2 y 5 del documento WO 2004/009326 A1 muestran elementos de mezclado preferidos, utilizados de acuerdo con la invención. Ejemplos adicionales se describen a continuación con referencia a los dibujos anexos.

25 Las dispersiones sólidas elaboradas mediante el procedimiento de la presente invención contienen uno o más principios activos y, de manera opcional, aditivos. Los aditivos pueden utilizarse para impartir propiedades deseadas a las dispersiones sólidas o para facilitar la elaboración de las mismas. Aunque los agentes activos y aditivos pueden incorporarse en la mezcla extruida en cualquier etapa apropiada del procedimiento, puede ser preferible introducir una parte o todos los principios activos o aditivos en el extrusor de forma separada del agente de formación de matriz y/o de otros componentes.

30 Por lo tanto, en una realización del procedimiento inventivo, al menos parte del agente de formación de matriz se alimenta a la tolva del extrusor y al menos un componente seleccionado de

(i) el resto del agente de formación de matriz,

(ii) un principio activo,

(iii) un aditivo, y

35 (iv) combinaciones de los mismos,

se introduce en el extrusor a través de una abertura en el cilindro del extrusor en una posición aguas arriba de o en una sección de mezclado.

40 Preferiblemente, al menos un componente se introduce en el extrusor en una posición en o cercana a la unión de la sección de alimentación y transporte y una sección de mezclado. El componente puede ser sólido, por ejemplo, en polvo, pero preferiblemente es líquido o licuado.

Lo más preferiblemente, el al menos un componente comprende un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

45 Las sustancias que se alimentan al extrusor se funden con el fin de homogeneizar la masa fundida y para dispersar o disolver el principio activo en el polímero de manera eficaz. "Fusión" se refiere a la transición a un estado gomoso o líquido en el que es posible que un componente se incluya de manera homogénea en el otro. La fusión por lo general implica un calentamiento por arriba del punto de ablandamiento del polímero. Por lo general, la temperatura máxima de fusión se encuentra en el intervalo de 70 a 250°C, preferiblemente de 80 a 180°C, lo más preferiblemente de 100 a 140°C.

El alojamiento del extrusor se calienta con el fin de formar una masa fundida a partir de las sustancias alimentadas

5 al extrusor. Se apreciará que las temperaturas de trabajo también se determinarán por el tipo de extrusor o el tipo de configuración en el interior del extrusor que se utilice. Una parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en el extrusor puede proporcionarse mediante elementos de calentamiento, mientras que la fricción y cizallamiento del material en el extrusor también pueden proporcionar a la mezcla una cantidad sustancial de energía y ayudar en la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

Para obtener una distribución homogénea y un grado de dispersión suficiente del principio activo, la masa fundida que contiene el principio activo se mantiene en el cilindro calentado del extrusor de masa fundida durante un periodo de tiempo suficiente.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, el cilindro del extrusor comprende varias zonas de calentamiento. Preferiblemente, la parte aguas arriba del cilindro del primer elemento de mezclado se mantiene a una temperatura más baja que la parte aguas abajo del cilindro del primer elemento de mezclado. Se ha encontrado que esta distribución de temperatura conduce a un producto extruido homogéneo, suave y transparente que, en particular, no ha sufrido daños debido a las temperaturas demasiado elevadas para el principio activo.

15 En los productos extruidos producidos de acuerdo con la presente invención, uno o más principios activos se dispersan de manera uniforme por la totalidad del polímero. Esto abarca sistemas que tienen pequeñas partículas de principio activo, típicamente menores que 1 μm de diámetro, en la fase de polímero. Estos sistemas no contienen ninguna cantidad importante de principios activos en su estado cristalino o microcristalino, tal como se demuestra mediante análisis térmicos (DSC) o análisis de difracción por rayos X (WAXS). Típicamente, al menos el 98% en peso de la cantidad total de principios activos se encuentra presente en un estado amorfo.

20 Cuando el producto extruido es química y físicamente uniforme u homogéneo o consiste en una fase (tal como se define según la termodinámica), la dispersión se denomina "solución sólida". Las soluciones sólidas de principios activos son sistemas físicos preferidos.

25 El polímero no contiene cantidades importantes de disolventes volátiles. Se prevé que el término "disolvente volátil" abarque agua y cualquier compuesto que sea líquido a temperatura ambiente y que tenga una volatilidad mayor que la del agua. Típicamente, la matriz contiene menos del 25%, preferiblemente, menos del 6% y, lo más preferiblemente, menos del 3% en peso de un disolvente volátil.

Productos extruidos preferidos formados mediante el procedimiento, de acuerdo con la invención, comprenden:

30 desde aproximadamente el 8 hasta el 99,9% en peso (preferiblemente, del 40 al 85% en peso, lo más preferiblemente, del 50 al 70% en peso) del agente de formación de matriz (o cualquier combinación de tales agentes de formación de matriz),

desde aproximadamente el 0,1 hasta el 49% en peso (preferiblemente, del 1 al 30% en peso) de un principio activo o una combinación de principios activos,

desde el 0 hasta el 25% en peso (preferiblemente, del 2 al 15% en peso) de al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, y

35 desde el 0 hasta el 25% en peso (preferiblemente, del 0 al 15% en peso) de aditivos.

El agente de formación de matriz puede ser cualquier agente capaz de solidificarse o gelificarse a partir de un estado líquido, por ejemplo, a partir de un estado fundido, para formar una matriz continua. Las mezclas de agentes de formación de matriz, por supuesto, pueden utilizarse.

40 Agentes de formación de matriz útiles se seleccionan de polioles (es decir, alcoholes de azúcar, derivados de alcoholes de azúcar o maltodextrinas), ceras y lípidos.

Alcoholes de azúcar adecuados incluyen manitol, sorbitol, xilitol; derivados de alcoholes de azúcar incluyen isomaltosa o palatinosa condensada hidrogenada (tal como se describe en el documento DE-A 10262005); agentes de formación de matriz adicionales son maltodextrinas.

45 Preferiblemente, el agente de formación de matriz incluye un polímero farmacéuticamente aceptable o una mezcla de polímeros farmacéuticamente aceptables. Por lo general, los polímeros farmacéuticamente aceptables son solubles en agua o al menos dispersables en agua.

En general, el polímero farmacéuticamente aceptable empleado en la invención tiene una T_g de al menos aproximadamente $+10^\circ\text{C}$, preferiblemente, de al menos aproximadamente $+25^\circ\text{C}$, lo más preferiblemente, de desde

- aproximadamente 40°C hasta 180°C. "Tg" se refiere a la temperatura de transición vítrea. Los métodos para determinar los valores de Tg de polímeros orgánicos se describen en "Introduction to Physical Polymer Science", 2da edición, de L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. El valor de Tg puede calcularse como la suma ponderada de los valores de Tg para homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales i que conforman el polímero, es decir, $T_g = \sum W_i X_i$ donde W es el porcentaje en peso del monómero i en el polímero orgánico y X es el valor de Tg para el homopolímero derivado del monómero i. Los valores de Tg para los homopolímeros se indican en el "Polymer Handbook" 2da edición, de J. Brandrup y E.H. Immergut, editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.
- 5
- Los polímeros farmacéuticamente aceptables que tienen una Tg tal como se define en lo anterior, permiten la preparación de dispersiones sólidas que son mecánicamente estables y, dentro de los intervalos de temperatura habituales, suficientemente estables a la temperatura, por lo que dichas dispersiones sólidas pueden utilizarse como formas de dosificación sin un procesamiento adicional o pueden compactarse para dar comprimidos con sólo una pequeña cantidad de adyuvantes de preparación de comprimidos. Las formas de dosificación son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, implantes, películas, espumas, supositorios.
- 10
- 15 El polímero farmacéuticamente aceptable comprendido en la composición es un polímero que, cuando se disuelve a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v) preferiblemente tiene una viscosidad aparente de 1 a 50.000 mPa.s, más preferiblemente, de 1 a 10.000 mPa.s y, lo más preferiblemente, de 5 a 100 mPa.s. Por ejemplo, los polímeros farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse del grupo que consiste en:
- homopolímeros de N-vinil-lactamas, especialmente polivinilpirrolidona (PVP),
- 20 copolímeros de una N-vinil-lactama y uno o más comonómeros copolimerizables con la misma, seleccionándose los comonómeros de monómeros que contienen nitrógeno y de monómeros que contienen oxígeno; especialmente un copolímero de N-vinil-pirrolidona y un carboxilato de vinilo, siendo ejemplos preferidos un copolímero de N-vinil-pirrolidona y acetato de vinilo o un copolímero de N-vinil-pirrolidona y propionato de vinilo;
- 25 ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquil-alquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular acetato-ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;
- copolímeros de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol-injerto (disponibles como Kollicoat® IR de BASF AG, Ludwigshafen, Alemania);
- 30 poli(óxidos de alquileo) de alto peso molecular, tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;
- poliacrilatos y polimetacrilatos, tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo) y poli(metacrilatos de hidroxialquilo), poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de trimetilamonio de metacrilato de etilo);
- 35 poliacrilamidas;
- polímeros de acetato de vinilo, tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado (también referido como "poli(alcohol vinílico) parcialmente saponificado");
- poli(alcohol vinílico);
- 40 poli(hidroxiácidos), tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polilactida-co-glicolida, poli(3-hidroxi butirato) y poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato); o mezclas de uno o más de los mismos.
- Entre éstos, se prefieren los homopolímeros o copolímeros de N-vinil-pirrolidona, en particular un copolímero de N-vinil-pirrolidona y acetato de vinilo. Un polímero particularmente preferido es un copolímero del 60% en peso del copolímero de N-vinil-pirrolidona y el 40% en peso del copolímero de acetato de vinilo.
- 45 La hidroxipropilcelulosa es otro ejemplo de un polímero particularmente preferido.
- Los principios activos utilizados en el procedimiento, de acuerdo con la presente invención, son agentes biológicamente activos e incluyen aquéllos que ejercen un efecto fisiológico local, así como aquéllos que ejercen un efecto sistémico después de su administración oral. La invención es particularmente útil para compuestos insolubles

ES 2 376 764 T3

en agua o con una solubilidad en agua escasa (o lipófilos). Los compuestos se consideran insolubles en agua o con una solubilidad en agua escasa cuando su solubilidad en agua a 25°C es menor que 1 g/100 ml.

Ejemplos de principios activos adecuados incluyen, pero no se limitan a:

5 fármacos analgésicos y antiinflamatorios, tales como fentanilo, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, diclofenaco sódico, fenoprofeno, ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, meloxicam, tramadol e inhibidores de COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib;

fármacos antiarrítmicos, tales como procainamida, quinidina y verapamilo;

10 agentes antibacterianos y antiprotozoarios, tales como amoxicilina, ampicilina, penicilina-benzatina, bencilpenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefprozilo, cefuroxima-axetilo, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacino, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de kanamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, nortloxacino, ofloxacino, oxacilina, fenoximetilpenicilina potásica, pirimetamina-sulfadoxima y estreptomycin;

anticoagulantes, tales como warfarina;

15 antidepresivos, tales como amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepin, doxepina, fluoxetina, reboxetina, amineptina, selegilina, gepirona, imipramina, carbonato de litio, mianserina, milnaciprán, nortriptilina, paroxetina, sertralina y 3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridil-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

fármacos antidiabéticos, tales como glibenclamida y metformina;

20 fármacos antiepilépticos, tales como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, valpromida y vigabatrina;

agentes antifúngicos, tales como anfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbinafina y voriconazol;

antihistamínicos, tales como astemizol, cinarizina, ciproheptadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunarizina, levocabastina, loratadina, norastemizol, oxatomida, prometazina y terfenadina;

25 fármacos antihipertensivos, tales como captopril, enalapril, ketanserina, lisinopril, minoxidil, prazosín, ramipril, reserpina, terazosina y telmisartán;

agentes antimuscarínicos, tales como sulfato de atropina e hioscina;

30 agentes antineoplásicos y antimetabolitos tales como compuestos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; tecanos tales como camptotecina, irinotecán y topotecán; alcaloides de vinca tales como vinblastina, vindesina, vincristina y vinorelbina; derivados de nucleósidos y antagonistas de ácido fólico tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina y metotrexato; agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, clormetina, ifosfamida, melfalán o las nitrosoureas, por ejemplo, carmustina, lomustina u otros agentes alquilantes, por ejemplo, busulfano, dacarbazina, procarbazina, tiotepa; antibióticos tales como daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomycin y mitomicina; anticuerpos HER 2 tales como trastuzumab; derivados de podofilotoxina tales como etopósido y tenipósido; inhibidores de farnesil transferasa; derivados de antraquinona tales como mitoxantrona;

fármacos antimigrañosos, tales como alniditán, naratriptán y sumatriptán;

fármacos contra la enfermedad de Parkinson, tales como mesilato de bromocriptina, levodopa y selegilina;

40 agentes antipsicóticos, hipnóticos y tranquilizantes, tales como alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromazina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, 9-hidroxisperidona, lorazepam, mazapertina, olanzapina, oxazepam, pimizida, pipamperona, piracetam, promazina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida, temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ziprasidona y zolpidem;

agentes contra la apoplejía, tales como lubeluzol, óxido de lubeluzol, riluzol, aptinagel, eliprodil y remacemida;

45 antitusivos tales como dextrometorfano y levodropropizina;

ES 2 376 764 T3

- antivirales tales como aciclovir, ganciclovir, lovirida, tivrapiña, zidovudina, lamivudina, zidovudina/lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir e hidroxiurea;
- 5 agentes de bloqueo de receptores beta-adrenérgicos tales como atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol y propanolol;
- agentes inotrópicos cardíacos tales como amrinona, digitoxina, digoxina y milrinona;
- corticosteroides tales como dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;
- desinfectantes tales como clorhexidina;
- 10 diuréticos tales como acetazolamida, furosemida, hidroclorotiazida e isosorbida;
- enzimas;
- aceites esenciales tales como anetol, aceite de anís, alcaravea, cardamomo, aceite de Cassia, cineol, aceite de canela, aceite de clavo, aceite de cilantro, aceite de menta desmentolizada, aceite de eneldo, aceite de eucalipto, eugenol, jengibre, aceite de limón, aceite de mostaza, aceite de neroli, aceite de nuez moscada, aceite de naranja, menta piperita, salvia, menta verde, terpineol y tomillo;
- 15 agentes gastrointestinales tales como cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalazina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcisaprida, olsalazina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel y sulfasalazina;
- hemostáticos tales como ácido aminocaproico;
- 20 agentes reguladores de lípidos tales como atorvastatina, fenofibrato, ácido fenofibrico, lovastatina, pravastatina, probucol y simvastatina;
- anestésicos locales tales como benzocaína y lignocaína;
- analgésicos opioides tales como buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxycodona y morfina;
- 25 parasimpaticomiméticos y fármacos contra la demencia tales como AIT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tacrina, donepezil, rivastigmina, sabcomelina, talsaclidina, xanomelina, memantina y lazabemida;
- péptidos y proteínas tales como anticuerpos, becaplermina, ciclosporina, tacrolimus, eritropoyetina, inmunoglobulinas e insulina;
- 30 hormonas sexuales tales como estrógenos: estrógenos conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona; progestágenos; acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, 17-desacetil-norgestimato, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-ceto-desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxi-progesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, progesterona y acetato de quingestanol;
- 35 agentes estimulantes tales como sildenafilo, vardenafilo;
- vasodilatadores tales como amlodipino, buflomedilo, nitrito de amilo, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, lidoflazina, molsidomina, nicardipino, nifedipino, oxpentifilina y tetranitrato de pentaeritrol;
- sus N-óxidos, sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas.
- 40 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal de adición de ácidos que pueden obtenerse convenientemente al tratar la forma de base del principio activo con los ácidos orgánicos y anorgánicos apropiados.

Los principios activos contienen un protón ácido que puede convertirse en sus formas de sal de adición de aminos o

metales no tóxicas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

El término sal de adición también comprende los hidratos y formas de adición de disolventes en las cuales los principios activos son capaces de formar. Los ejemplos de tales formas son hidratos, alcoholatos y similares.

5 Las formas de N-óxido de los principios activos comprenden aquéllos principios activos en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al denominado N-óxido.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" define todas las formas estereoisoméricas posibles que los principios activos pueden poseer. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S y los principios activos contienen uno o más dobles enlaces que pueden tener la configuración E o Z.

10 El término "tensioactivo farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a un tensioactivo iónico o no iónico farmacéuticamente aceptable. La incorporación de tensioactivos se prefiere especialmente para las matrices que contienen principios activos escasamente solubles en agua. El tensioactivo puede efectuar un emulsionamiento instantáneo del principio activo liberado de la forma de dosificación y/o impedir la precipitación del principio activo en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal.

Los tensioactivos preferidos se seleccionan de:

15 alquil éteres de polioxietileno, por ejemplo, lauril éter de polioxietileno (3), cetil éter de polioxietileno (5), estearil éter de polioxietileno (2), estearil éter de polioxietileno (5); alquilaril éteres de polioxietileno, por ejemplo, nonilfenil éter de polioxietileno (2), nonilfenil éter de polioxietileno (3), nonilfenil éter de polioxietileno (4) u octilfenil éter de polioxietileno (3);

20 ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, por ejemplo, monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300 o dioleato de PEG-300;

monoésteres de ácidos grasos de alquilenglicol, por ejemplo, monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol®);

ésteres de ácidos grasos de sacarosa, por ejemplo, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa o dilaurato de sacarosa;

25 monoésteres de ácidos grasos de sorbitano, tales como monolaurato de sorbitano (Span® 20), monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano (Span® 40), o estearato de sorbitano,

derivados de aceite de ricino de polioxietileno, por ejemplo, tricinoleato de polioxietilenglicerol o aceite de ricino de polioxilo 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) u oxiestearato de polioxietilenglicerol tales como aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol 40 (Cremophor® RH 40; BASF Corp.) o aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol 60 (Cremophor® RH 60; BASF Corp.); o

30 copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno o polioxietileno-polipropilenglicol tales como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388 o Poloxamer® 407 (BASF Corp.); o

35 monoésteres de ácidos grasos de sorbitano-polioxietileno (20), por ejemplo, monooleato de sorbitano-polioxietileno (20) (Tween® 80), monoestearato de sorbitano-polioxietileno (20) (Tween® 60), monopalmitato de sorbitano-polioxietileno (20) (Tween® 40), monolaurato de sorbitano-polioxietileno (20) (Tween® 20), o de mezclas de uno o más de los mismos.

Diversos aditivos pueden incluirse en la masa fundida, por ejemplo, reguladores de flujo tales como sílice coloidal; lubricantes, cargas, disgregantes o plastificantes, estabilizadores o conservantes.

40 Otros aditivos diversos pueden utilizarse, tales como por ejemplo, colorantes tales como colorantes azoicos, pigmentos orgánicos o inorgánicos tales como óxidos de hierro o dióxido de titanio, o colorantes de origen natural; estabilizadores tales como antioxidantes, estabilizadores frente a la luz, eliminadores de radicales y estabilizadores contra el ataque microbiano.

45 Estos aditivos pueden incorporarse en la mezcla del principio activo y el polímero en cualquier etapa apropiada del procedimiento. Para facilidad de manejo, sin embargo, es conveniente incluir tales aditivos en una mezcla en polvo del agente de formación de matriz y el principio activo que está alimentándose al extrusor.

El producto extruido que sale del extrusor oscila de pastoso a viscoso. Antes de dejar que el producto extruido

5 solidifique, el producto extruido puede conformarse directamente en cualquier forma deseada, prácticamente. El moldeo del producto extruido puede llevarse a cabo convenientemente mediante una calandria con dos rodillos que rotan en sentido contrario con depresiones mutuamente coincidentes en sus superficies. Una amplia gama de formas de comprimido puede lograrse mediante la utilización de rodillos con formas diferentes de depresiones. Si los rodillos no tienen depresiones en su superficie, pueden obtenerse películas. Alternativamente, el producto extruido se moldea en la forma deseada mediante moldeo por inyección. Alternativamente, el producto extruido se somete a extrusión de perfiles y se corta en trozos, ya sea antes (corte en caliente) o después de la solidificación (corte en frío).

10 Adicionalmente, pueden formarse espumas si el producto extruido contiene un propelente tal un gas, por ejemplo, dióxido de carbono o un compuesto volátil, por ejemplo, un hidrocarburo de bajo peso molecular, o un compuesto que puede descomponerse térmicamente en un gas. El propelente se disuelve en el producto extruido bajo condiciones de presión relativamente elevada dentro del extrusor y, cuando el producto extruido emerge de la boquilla del extrusor, la presión se libera repentinamente. De este modo, la capacidad como disolvente del propelente se disminuye y/o se vaporiza el propelente de modo que se forma una espuma.

15 Opcionalmente, el producto de dispersión sólido resultante se muele o tritura en gránulos. Los gránulos pueden entonces compactarse. Compactar significa un procedimiento mediante el cual una masa en polvo que comprende los gránulos se condensa bajo presión elevada para obtener un producto compactado con porosidad baja, por ejemplo un comprimido. La compresión de la masa en polvo se hace usualmente en una prensa de comprimidos, más específicamente en un troquel de acero entre dos punzones en movimiento.

20 Preferiblemente, al menos un aditivo seleccionado de los reguladores de flujo, disgregantes, agentes de relleno (cargas) y lubricantes se utiliza en la compactación de los gránulos. Los disgregantes promueven una disgregación rápida del producto compactado en el estómago y mantienen los gránulos que se liberan de forma separada unos de otros. Los disgregantes adecuados son polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada. Los agentes de relleno adecuados (también referidos como "cargas") se seleccionan de lactosa, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (Avicel®), silicatos, en particular, dióxido de silicio, talco, almidón de patata o maíz e isomaltosa.

25 Los reguladores de flujo adecuados se seleccionan de sílice altamente dispersada (Aerosil®), y grasas o ceras animales o vegetales.

30 Un lubricante se utiliza preferiblemente en la compactación de los gránulos. Los lubricantes adecuados se seleccionan de polietilenglicol (por ejemplo, que tiene un PM desde 1.000 hasta 6.000), estearatos de magnesio y calcio, estearilfumarato de sodio, y similares.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla.

La figura 1 muestra esquemáticamente una vista en sección del extrusor que comprende tornillos que comprenden medios de paleta o bloques de amasado que se utilizan para los ejemplos comparativos;

35 La figura 2 muestra esquemáticamente una vista en sección del extrusor que se utiliza para los ejemplos de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la presente invención;

la figura 3A y la figura 3B muestran una realización preferida de un elemento de mezclado de acuerdo con la presente invención;

40 la figura 4A y la figura 4B muestran otra realización preferida de un elemento de mezclado de acuerdo con la presente invención; y

la figura 5A y la figura 5B muestran otra realización preferida de un elemento de mezclado de acuerdo con la presente invención.

Como los extrusores mostrados en las figuras 1 y 2 son generalmente similares, la disposición general del extrusor se describe con referencia a la figura 2.

45 El extrusor se conoce *per se*. Se ha utilizado para producir una dispersión sólida de un principio activo en un agente de formación de matriz. El extrusor comprende un alojamiento o cilindro 1 dividido en varias secciones en una dirección longitudinal. En el lado aguas arriba del extrusor, se proporciona una abertura 8 para alimentar un polvo P del principio activo y el agente de formación de matriz. Usualmente, una tolva se coloca en esa abertura, de modo que el polvo P puede fácilmente alimentarse al cilindro 1 del extrusor. En el sentido de transporte X del extrusor, es decir, aguas abajo de la abertura 8 se proporciona, una abertura 9 adicional para la dosificación de un componente L adicional, tal como un tensioactivo. Aquí, el tensioactivo se bombea en una forma líquida o licuada, o se dosifica en

forma de sólido dentro del cilindro 1. Incluso aguas más abajo, otra abertura 10 se proporciona para succionar gas G del interior del cilindro 1 al exterior del cilindro 1. El cilindro 1 termina en el sentido de transporte X en una boquilla, donde se expulsa la dispersión.

5 Además, el cilindro 1 del extrusor se divide en tres zonas de calentamiento H1, H2 y H3. La temperatura del cilindro 1 en estas zonas de calentamiento H1, H2 y H3 puede controlarse para controlar la fusión de la dispersión del principio activo y el agente de formación de matriz.

10 Dentro del cilindro 1 del extrusor, están dispuestos dos árboles 2 paralelos, uno de los cuales se muestra en las vistas en sección de las figuras 1 a 4. Preferiblemente, los árboles 2 rotan en el mismo sentido. Los árboles 2 están equipados con elementos de procesamiento dispuestos axialmente uno detrás del otro. Se disponen los elementos de procesamiento dentro del cilindro 1 extrusor de modo que las partes radialmente más externas de los elementos de procesamiento son adyacentes a la pared interna del cilindro 1. Únicamente se forma un espacio muy pequeño entre las partes más externas del elemento de procesamiento y la pared interna del cilindro 1. Como las figuras 1 a 4 son únicamente representaciones esquemáticas para mostrar las diferentes zonas del extrusor en una dirección longitudinal, los árboles 2 con los elementos de procesamiento y el cilindro 1 del extrusor se muestran separados uno del otro.

20 El árbol 2 con los elementos de procesamiento se divide en varias secciones. Más aún, la sección más alejada aguas arriba es una sección de alimentación y transporte A. El lado aguas arriba de esta sección A es adyacente a la abertura 8 para alimentar el polvo P al cilindro 1. En el lado aguas abajo de la sección A, la abertura 9 del cilindro 1 se proporciona para alimentar un tensioactivo en el interior del cilindro 1. Los elementos de procesamiento de la sección de alimentación y transporte A se forman por los elementos 3 tipo tornillo, que forman un tornillo sin fin que tiene el sentido de alimentación X y una rosca de paso uniforme. Por lo tanto, en la sección A, el polvo P se alimenta al extrusor 1 y se transporta en el sentido X aguas abajo. Las zonas de calentamiento H1 y H2 del extrusor 1 se controlan de modo que las sustancias dentro del cilindro 1 comiencen a fundirse al final de la sección de alimentación y transporte A.

25 Aguas abajo de la sección A, está dispuesta una sección de mezclado B. Se ha encontrado que la selección de los elementos de procesamiento en la sección de mezclado B es un factor esencial para la calidad posterior del producto extruido. Aquí, el extrusor de la figura 1, que muestra una disposición convencional, difiere del extrusor de la figura 2, que se utilizó en el procedimiento de la presente invención.

30 Tal como se indica esquemáticamente en la figura 1, en el extrusor convencional, el árbol 2 está equipado con los denominados medios de paleta o bloques 4 de amasado, que consisten en levas de discos.

Tal como se indica esquemáticamente en la figura 2, en el extrusor utilizado en una realización de la presente invención, el árbol 2 está equipado con un elemento 11 de mezclado particular que se describe en mayor detalle a continuación con referencia a las figuras 3 a 5.

35 En el lado aguas abajo de la sección de mezclado B, está formada una sección de transporte intermedia C. Los elementos de procesamiento de la sección intermedia C son los mismos elementos 3 tipo tornillo utilizados en la sección de alimentación y transporte A. Por lo tanto, la sección de transporte intermedia C sólo transporta la masa fundida desde la sección de mezclado B a la siguiente sección.

40 Aguas abajo de la sección de transporte intermedia C, está dispuesta una segunda sección de mezclado D. Los elementos de procesamiento utilizados en esta segunda sección de mezclado D del extrusor convencional, se muestra en la figura 1, difiere nuevamente del elemento de procesamiento utilizado en el extrusor de acuerdo con la presente invención, que se muestra en la figura 2. La sección de transporte intermedia C y la segunda sección de mezclado D son opcionales.

45 Tal como se indica esquemáticamente en la figura 1, en el extrusor convencional, el árbol 2 está equipado con los medios de paleta o bloques 5 y 6 de amasado. En el lado aguas abajo del bloque 6 de amasado, un elemento 7 de contrapresión se coloca. El elemento 7 de contrapresión sirve para crear contrapresión suficiente para permitir un grado deseado de mezclado y/u homogenización. Acumula el material en las secciones de mezclado B y D. El elemento 7 de contrapresión se deriva de un elemento tipo tornillo que tiene rosca de paso inversa, de modo que transporta la masa fundida en un sentido opuesto con relación al sentido X de transporte general del extrusor.

50 Debe mencionarse que el elemento 7 de contrapresión utilizado en el extrusor convencional mostrado en la figura 1 corresponde al elemento 14 de contrapresión utilizado en el extrusor de acuerdo con la presente invención, tal como se muestra en la figura 2. Sin embargo, el uso de tal elemento 7 de contrapresión en conexión con la disposición del extrusor mostrado en la figura 1 se conoce *per se*. El elemento 7 de contrapresión se ha utilizado en el extrusor convencional de modo que los resultados del procedimiento en el que se ha utilizado el extrusor convencional son comparables a los resultados del procedimiento en el que se ha utilizado el extrusor de acuerdo con la presente

invención.

5 En la segunda sección de mezclado D del extrusor de acuerdo con la presente invención, tal como se indica esquemáticamente en la figura 2, el árbol está equipado con elementos 12, 13 de mezclado particulares que se describen nuevamente en mayor detalle a continuación con referencia a las figuras 3 a 5. Los elementos 12, 13 de mezclado pueden ser idénticos al elemento 11 de mezclado de la primera sección de mezclado B. Sin embargo, en la realización mostrada en la figura 2, el elemento de mezclado se divide en las partes 12 y 13, teniendo la parte 12 un sentido de alimentación positiva y teniendo la parte 13 un sentido de alimentación negativa o una rosca inversa.

Aguas abajo de los elementos 12, 13 de mezclado, está dispuesto un elemento 14 de contrapresión, que corresponde al elemento 7 de contrapresión descrito anteriormente.

10 Debe observarse que la longitud de los bloques 4 de amasado corresponde a la longitud del elemento 11 de mezclado y la longitud de los bloques 5 y 6 de amasado corresponde a la longitud de los elementos 12, 13 de mezclado.

15 Aguas abajo de la segunda sección de mezclado D, está dispuesta una sección de descarga E. El árbol 2 del extrusor de acuerdo con la presente invención así como el árbol 2 del extrusor convencional está equipado con los elementos 3 tipo tornillo, que son idénticos a los elementos utilizados en las secciones A y C. En la sección de descarga E, la masa fundida solamente se alimenta a la boquilla del extrusor.

20 En la práctica, un polímero y el agente de formación de matriz se alimentan al interior del cilindro 1 del extrusor a través de la abertura 8. El agente de formación de matriz y el principio activo se transportan por los elementos 3 de tornillo al elemento 11 de mezclado. La zonas de calentamiento H1 y H2 se calientan hasta una temperatura de modo que el polímero y el agente de formación de matriz comiencen a fundirse justo antes del elemento 11 de mezclado. Aquí también, los tensioactivos se alimentan a través de la abertura 9 al interior del cilindro 1. La masa fundida pasa entonces el elemento 11 de mezclado y se transporta por los elementos 3 de tornillo de la sección de transporte intermedia C a la segunda sección de mezclado D que comprende elementos 12, 13 de mezclado y después el elemento 14 de contrapresión. Aquí, se realiza el efecto de mezclado y fusión principal. Por lo tanto, el producto extruido uniforme se transporta por los elementos 3 de tornillo de la sección de descarga E a la boquilla del extrusor.

A continuación, se describen ejemplos de los elementos de mezclado que pueden utilizarse en las secciones B y D de mezclado con referencia a las figuras 3 a 5.

30 En general, los elementos 15, 20 y 24 de mezclado mostrados en las figuras 3 a 5 y que pueden utilizarse como elementos 11 a 13 de mezclado en los dos árboles 2 tienen un perfil 23 transversal compuesto por tres arcos circulares. Un arco circular tiene un diámetro que corresponde al diámetro de tornillo exterior, otro arco circular tiene un diámetro que corresponde al diámetro del centro del tornillo, y un arco circular adicional tiene un diámetro cuyo radio corresponde a la distancia central de los dos elementos del elemento de mezclado (véase el documento EP-B-0002 131).

35 Además, los elementos 15, 20 y 24 de mezclado comprenden una perforación 22 que tiene salientes para acoplarse con las ranuras del árbol 2 de modo que los elementos 15, 20 y 24 de mezclado pueden rotar junto con el árbol 2.

40 Tal como puede verse a partir de las figuras 3A y 3B, el elemento 15 de mezclado tiene cinco partes 16 de anillo que son concéntricas con el eje del árbol y están dispuestas a una distancia separadas entre sí. Las partes 16 de anillo se obtienen por ranuras giradas en el elemento 15 de mezclado. El ángulo de los flancos 18 de las ranuras con respecto al eje del árbol es de aproximadamente 60 grados. La altura de los espacios 19 anulares entre las partes 16 de anillo y la pared interna del cilindro 1 del extrusor es aproximadamente la profundidad de la rosca, es decir, la diferencia entre el diámetro central y el diámetro de tornillo exterior. El diámetro de las partes 8 de anillo de este modo corresponde al diámetro central del tornillo.

45 En el elemento 15 de mezclado, una rosca de tornillo continuo puede formarse, que se interrumpe sólo por las ranuras giradas con las partes 16 de anillo. En cambio, las partes de tornillo del elemento 15 de mezclado entre las partes 16 de anillo pueden también disponerse en un desplazamiento angular progresivo entre sí con el mismo sentido de rotación.

50 Las secciones 17a, 17b, 17c, 17d de tornillo entre la parte 16 de anillo del elemento 15 de mezclado en la realización mostrada en las figuras 3A y 3B tienen el mismo paso de tornillo. El elemento 15 de mezclado mostrado en las figuras 3A y 3B puede utilizarse en particular como un elemento 11 de mezclado en la sección de mezclado B, tal como se muestra en la figura 2.

Un ejemplo adicional de un elemento 20 de mezclado se muestra en las figuras 4A y 4B. El elemento 20 de

mezclado difiere del elemento 15 de mezclado en las secciones 21a, 21b, 21c, 21d de tornillo entre las partes 16 de anillo. Las secciones 21a y 21b de tornillo pueden corresponder a 17a y 17b del elemento 15 de mezclado. Sin embargo, las secciones 21c y 21d de tornillo del elemento 20 de mezclado difieren de las secciones 17c y 17d de tornillo del elemento 15 de mezclado. Concretamente, las secciones 21c y 21d de tornillo tienen un tornillo de rosca inversa, de modo que estas secciones 21c y 21d transportan la masa fundida en un sentido opuesto relativo al sentido X de transporte general del extrusor y el sentido de transporte de las secciones 21a y 21b de tornillo.

Las secciones 21a y 21b de tornillo pueden formarse solidariamente con las secciones 21c y 21d de tornillo, tal como se muestra en las figuras 4A y 4B. Sin embargo, dos elementos de mezclado pueden también proporcionarse, comprendiendo uno las secciones 21a y 21b de tornillo y comprendiendo el otro las secciones 21c y 21d de tornillo. El elemento 20 de mezclado puede corresponder a los elementos 12, 13 de mezclado de la segunda sección de mezclado D mostrada en la figura 2.

Un ejemplo adicional de un elemento 24 de mezclado se muestra en las figuras 5A y 5B. En lo que se refiere a las secciones 26a, 26b, 26c y 26d de tornillo, el elemento 24 de mezclado es similar al elemento 20 de mezclado mostrado en las figuras 4A y 4B. La sección 26a y 26b de tornillo tienen una rosca de tornillo positiva y la sección 26c y 26d de tornillo tienen una rosca de tornillo negativa o tornillo de rosca inversa.

Además, el elemento 24 de mezclado difiere de los elementos 20 y 15 de mezclado en el espacio 27 anular entre las partes 25 de anillo y el cilindro 1 extrusor. En el ejemplo del elemento 24 de mezclado, la altura de los espacios 27 anulares es de aproximadamente la mitad de la profundidad de la rosca, es decir, la mitad de la diferencia entre el diámetro central y el diámetro de tornillo exterior. El diámetro de la parte 8 de anillo corresponde de ese modo aproximadamente a la distancia central de los dos árboles entre sí. El diámetro más grande de las partes 25 de anillo relativo al diámetro de las partes 16 de anillo de los elementos 20 y 15 de mezclado proporciona una barrera para la masa fundida. Se ha encontrado que tal barrera es ventajosa si el elemento 24 de mezclado se utiliza como los elementos 12, 13 de mezclado en la segunda sección de mezclado D, tal como se muestra en la figura 2. La barrera proporciona una zona de compactación dentro del extrusor en la que la presión del producto extruido se eleva en el lado de suministro de sustancia.

Lo siguiente proporciona ejemplos en los que la misma dispersión de sólido de un principio activo en un polímero se ha producido mediante, en primer lugar, el extrusor con la disposición de tornillo mostrada en la figura 1 como un ejemplo comparativo y, en segundo lugar, el extrusor con la disposición de tornillo mostrada en la figura 2.

Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

Se preparó un producto extruido a partir de los componentes facilitados en la tabla 1.

Tabla 1 Composición de productos extruidos

	Formulación 1	Formulación 2
Lopinavir (principio activo)	24,00%	23,49%
Ritonavir (principio activo)	6,00%	5,87%
Copovidona (polímero)	63,00%	61,66%
Mezcla emulsionante	6,0%	8,0%
Aerosil 200 (deslizante)	1,00%	0,98%

Los principios activos, el polímero y el deslizante se mezclaron completamente y el polvo resultante se alimentó a un extrusor de doble tornillo (ZSK-40, fabricado por Werner & Pfleiderer, Alemania). La configuración de tornillo comprendía bloques de amasado además de elementos de transporte y se muestra en la figura 1. Los emulsionantes se alimentaron al extrusor por medio de una bomba de dosificación de líquidos. Los emulsionantes se añadieron en una posición inmediatamente antes de que el material en el extrusor alcance la primera sección de bloque de amasado. Durante el procedimiento de extrusión, los emulsionantes líquidos se mezclaron con el polvo y se fundió la mezcla. Se aplica vacío a la mezcla en el último tercio del extrusor. Los parámetros del procedimiento se detallan en la tabla 2. De forma posterior a la etapa de extrusión, el material se formó en una calandra y se enfrió para revelar una banda de producto extruido en forma de lenteja.

Tabla 2 Parámetros de procedimiento

	Formulación 1	Formulación 2
Velocidad de alimentación		
Polvo [g/h]	15,7	15,7
Líquido [g/h]	1,0	1,36
Velocidad de tornillo [rpm]	100	120
Vacío [mbar]	350	200
Temperatura cilindro 1 [°C]	20	20
cilindro 2+3 [°C]	80	80
cilindro 4-6 [°C]	100	100
cabeza de boquilla [°C]	125	125
boquilla [°C]	125	125
Par de torsión [% de potencia de motor]	35	35
Aspecto del producto extruido	Suave, transparente	Suave, transparente
Temperatura del producto extruido [°C]	125	127 - 128

- Los resultados de pruebas analíticas para los productos extruidos se facilitan en la tabla 3. El contenido de lopinavir/ritonavir y el contenido de un producto de degradación principal de ritonavir se determinaron por HPLC. El contenido de agua se determinó mediante valoración de Karl-Fischer, y se llevaron a cabo pruebas para la cristalinidad por DSC.

Tabla 3 Resultados analíticos de productos extruidos

	Formulación 1	Formulación 2
Cristalinidad	Ninguna	Ninguna
Lopinavir	102,3%	101,5%
Ritonavir	97,5%	97,0%
Producto de degradación de ritonavir	0,28%	0,37%
Cantidad relativa de producto de degradación de ritonavir/ritonavir	0,287%	0,381%
Contenido de agua	1,1%	0,8%

Ejemplo 2

- Se repitió el ejemplo 1. Sin embargo, los tornillos se diseñaron de diferente manera: en lugar de bloques de amasado, comprendían elementos de mezclado. La configuración de este tornillo se representa en la figura 2. Los bloques de amasado en el tornillo ZSK 40-54 (figura 1) se reemplazan por los elementos de mezclado, siendo ambas zonas de mezclado de longitud equivalente. La sección de mezclado B comprende un elemento 15 de mezclado de acuerdo con la figura 3; la sección de mezclado D comprende un elemento 20 de mezclado de acuerdo con la figura 4. Los parámetros de procedimiento se facilitan en la tabla 4, los resultados analíticos se facilitan en la tabla 5.

Tabla 4 Parámetros de procedimiento

	Formulación 1	Formulación 2
Velocidad de alimentación		
Polvo [g/h]	15,7	15,7
Líquido [g/h]	1,0	1,36
Velocidad de tornillo [rpm]	100	120
Vacío [mbar]	350	200
Temperatura cilindro 1 [°C]	20	20
cilindro 2+3 [°C]	80	80
cilindro 4-6 [°C]	100	100
cabeza de boquilla [°C]	125	125
boquilla [°C]	125	125
Par de torsión [% de potencia de motor]	36	33
Aspecto del producto extruido	Suave, transparente	Suave, transparente
Temperatura del producto extruido [°C]	123 - 124	124

Tabla 5 Resultados analíticos de productos extruidos

	Formulación 1	Formulación 2
Cristalinidad	Ninguna	Ninguna
Lopinavir	102,7%	102,1%
Ritonavir	99,4%	99,7%
Producto de degradación de ritonavir	0,27%	0,36%
Cantidad relativa de producto de degradación de ritonavir/ritonavir	0,272%	0,361%
Contenido de agua	1,3%	0,9%

5 A partir de los resultados en la tabla 3 y tabla 5, es evidente que la degradación es más prominente durante la extrusión con un tornillo que porta bloques de amasado que durante una ejecución con un tornillo que contiene elementos de mezclado.

10 La mayor degradación observada con la formulación 2 relativa a la formulación 1 puede atribuirse a los parámetros de procedimiento. Para mezclar homogéneamente la mayor cantidad de emulsionante en la mezcla en polvo, es necesario aumentar tanto la velocidad del tornillo como la temperatura de extrusión (tablas 2 y 4). La mayor entrada de energía no sólo conduce al producto extruido homogéneo deseado, sino también a un aumento en la degradación. Puesto que un aumento en la velocidad de tornillo usualmente va junto con algún atrapamiento del aire en el producto extruido, se aumentó el vacío para la formulación 2. Un aumento del vacío aumenta a su vez la entrada de energía, contribuyendo de ese modo a un mezclado mejorado. Otra consecuencia es un menor contenido de agua del producto.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para producir una dispersión sólida de un principio biológicamente activo que comprende alimentar el principio activo y un agente de formación de matriz a un extrusor y formar un producto extruido uniforme, en el que el extrusor comprende al menos dos árboles (2) de rotación, llevando cada uno de los árboles (2) una pluralidad de elementos de procesamiento dispuestos axialmente uno detrás del otro, definiendo los elementos de procesamiento
- (i) una sección de alimentación y transporte (A)
- (ii) al menos una sección de mezclado (B), y
- (iii) una sección de descarga (E),
- 10 en el que el/los elemento(s) de procesamiento que define(n) la sección de mezclado (B) comprende(n) un elemento (11, 12, 13) de mezclado que se deriva de un elemento tipo tornillo, caracterizado
- porque la forma básica del elemento (11, 12, 13) de mezclado es la de un elemento de tornillo, pero que se ha modificado de tal manera que ejerza un efecto de combinación o de mezclado además de un efecto de transporte,
- 15 porque el elemento (11, 12, 13) de mezclado tiene rebajes formados en la rosca del tornillo del elemento tipo tornillo, y
- porque el elemento (11, 12, 13) de mezclado tiene una pluralidad de partes (16; 25) de anillo concéntricas formadas por ranuras giradas en el elemento tipo tornillo.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el elemento de mezclado no tiene un área de superficie plana con una normal que es paralela y opuesta al sentido de transporte general.
- 20 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el elemento (11, 12, 13) de mezclado no tiene una cara que es perpendicular al sentido de transporte general.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el elemento (11, 12, 13) de mezclado no tiene caras empalmadas que sean perpendiculares al sentido de transporte general.
- 25 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los elementos de procesamiento comprenden adicionalmente al menos un elemento (14) de contrapresión.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el elemento (14) de contrapresión se coloca aguas abajo de la sección de mezclado (D).
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los árboles (2) rotan en el mismo sentido.
- 30 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que los árboles (2) rotan en sentido contrario.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los elementos de procesamiento definen
- (i) una sección de alimentación y transporte (A),
- (ii) una primera sección de mezclado (B),
- 35 (iii) una sección de transporte intermedia (C),
- (iv) una segunda sección de mezclado (D), y
- (v) una sección de descarga (E).
10. Procedimiento según la reivindicación 9, comprendiendo adicionalmente los elementos de procesamiento un elemento (14) de contrapresión colocado aguas abajo y adyacente a la segunda sección de mezclado (D).

11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que al menos parte del agente de formación de matriz se alimenta a una tolva del extrusor y al menos un componente seleccionado de

(i) el resto del agente de formación de matriz,

(ii) un principio activo,

5 (iii) un aditivo, y

(iv) combinaciones de los mismos,

se introduce en el extrusor a través de una abertura (8) en el cilindro (1) de extrusor en una posición aguas arriba de, o en, una sección de mezclado (B).

10 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el al menos un componente se introduce en el extrusor en una posición en, o cerca de, la unión de la sección de transporte y alimentación y una sección de mezclado (B).

13. Procedimiento según la reivindicación 11 ó 12, en el que el al menos un componente es líquido o licuado.

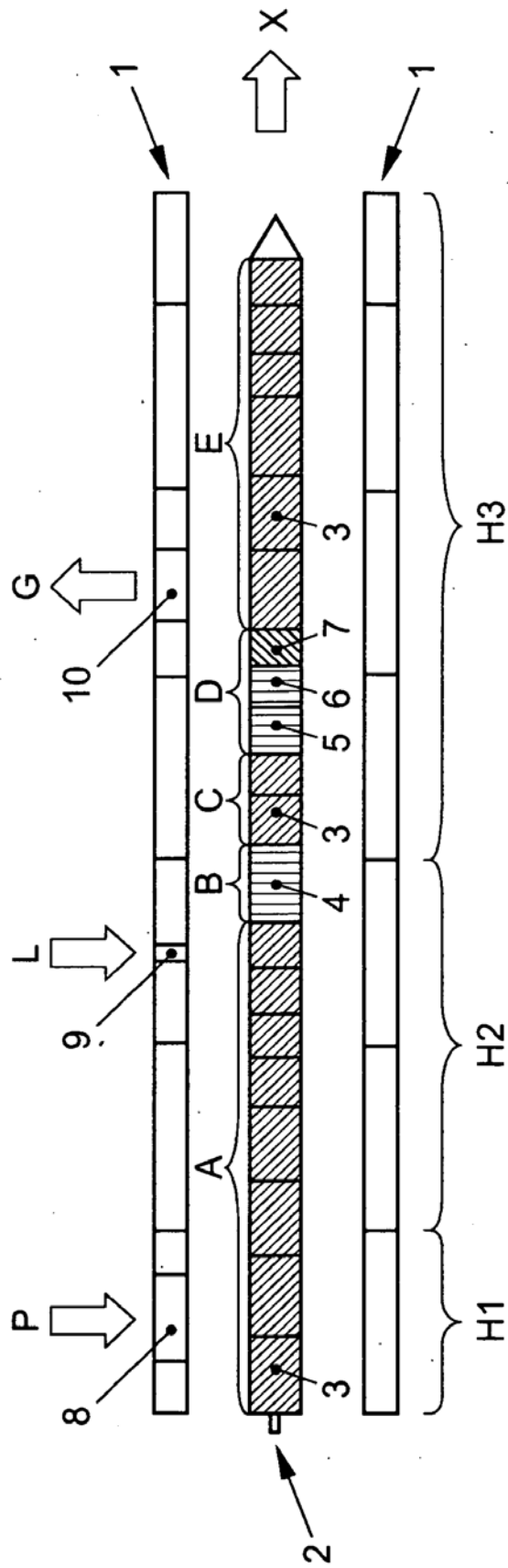


FIG. 1

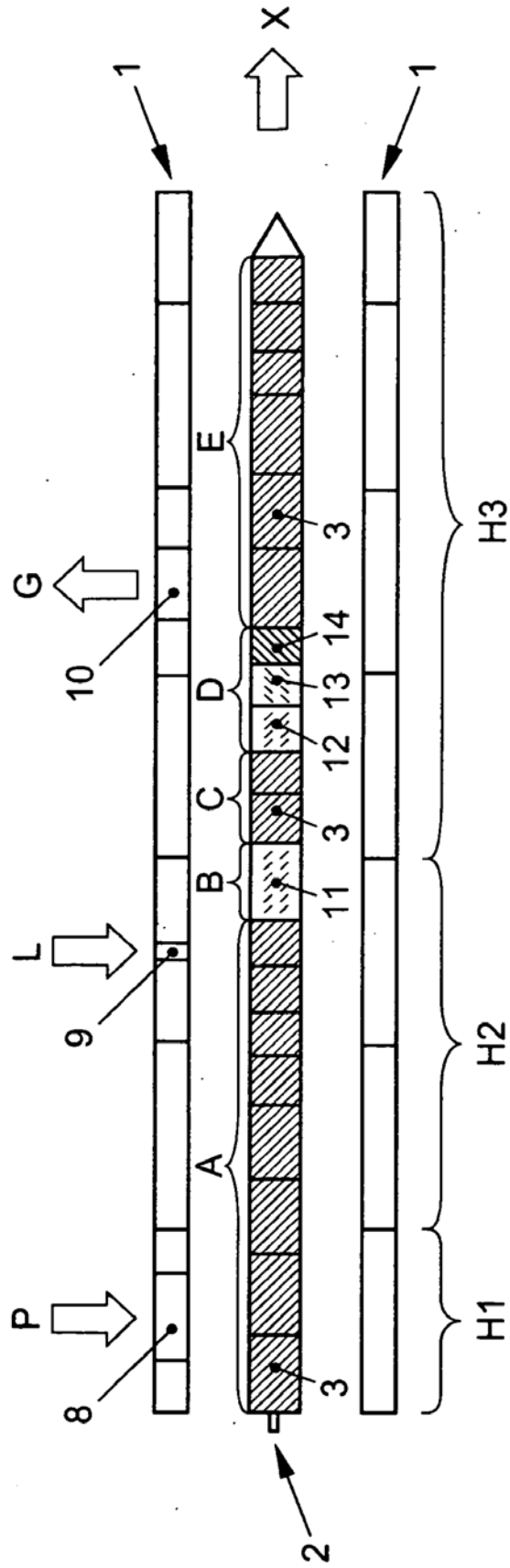


FIG. 2

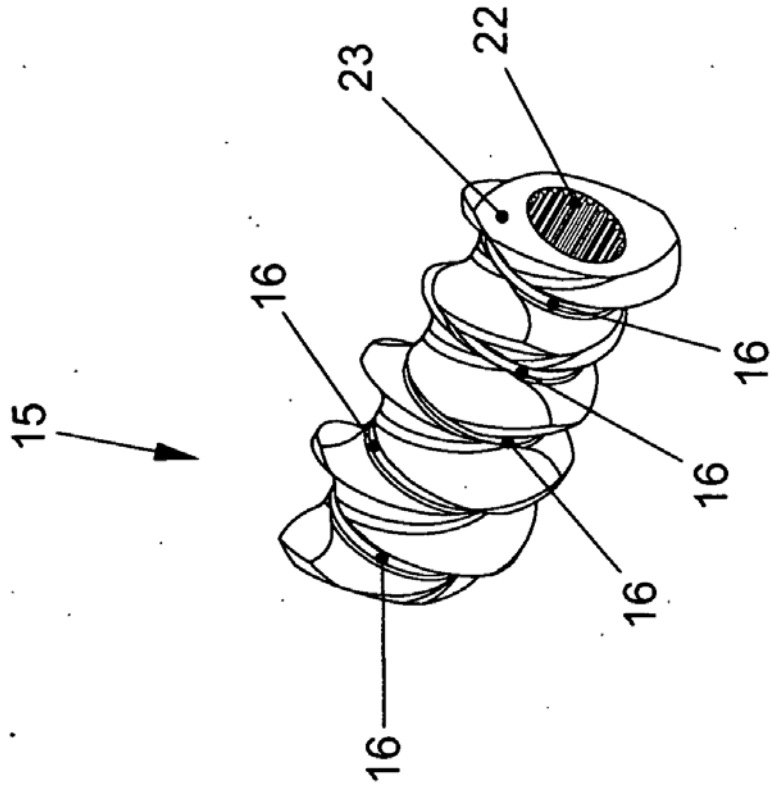


FIG. 3B

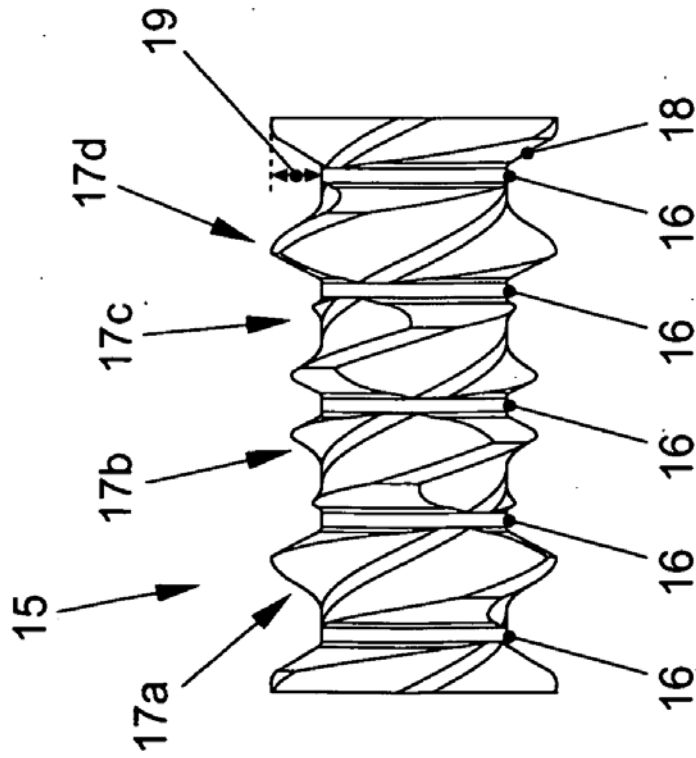


FIG. 3A

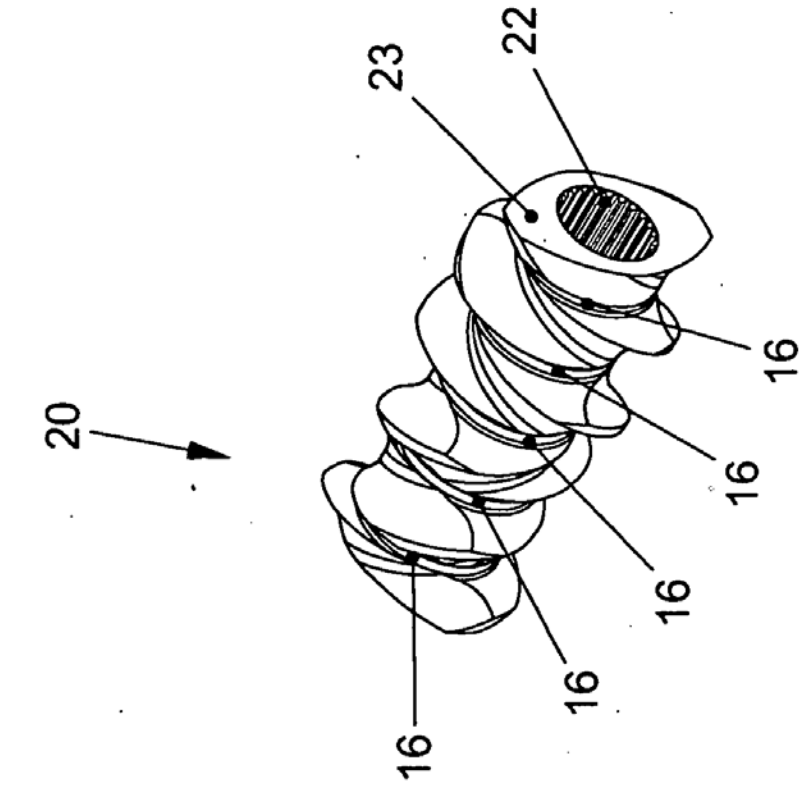


FIG. 4A

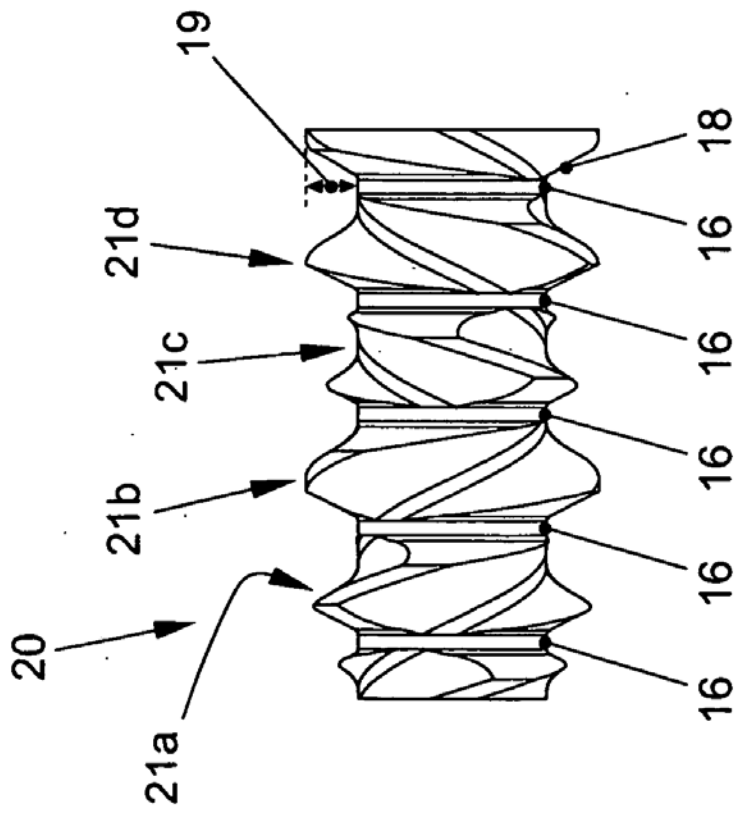


FIG. 4B

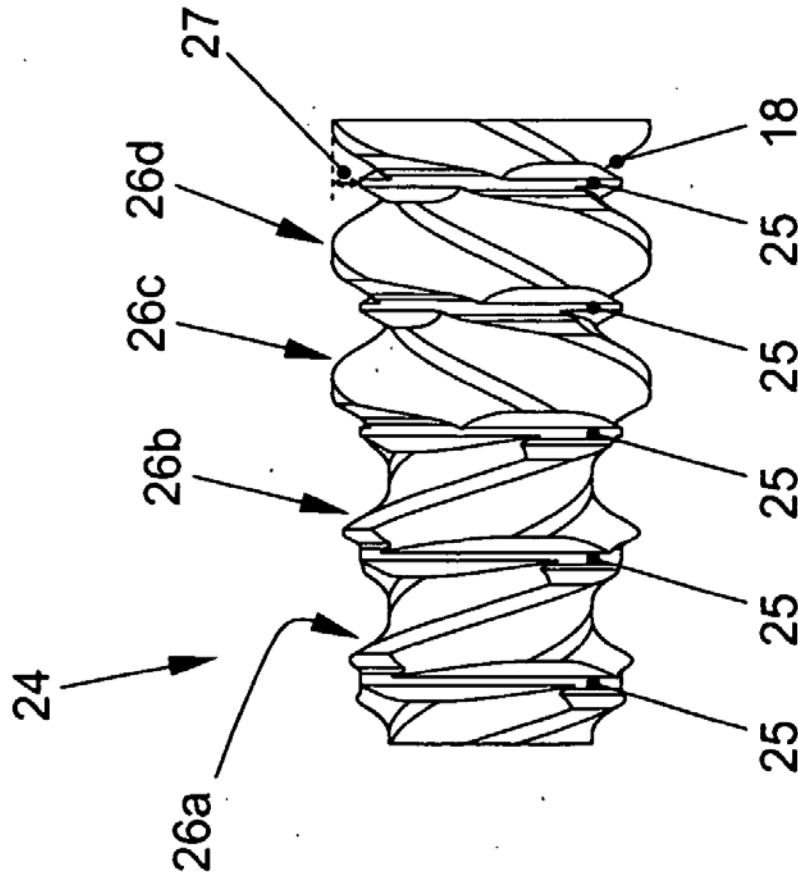


FIG. 5A

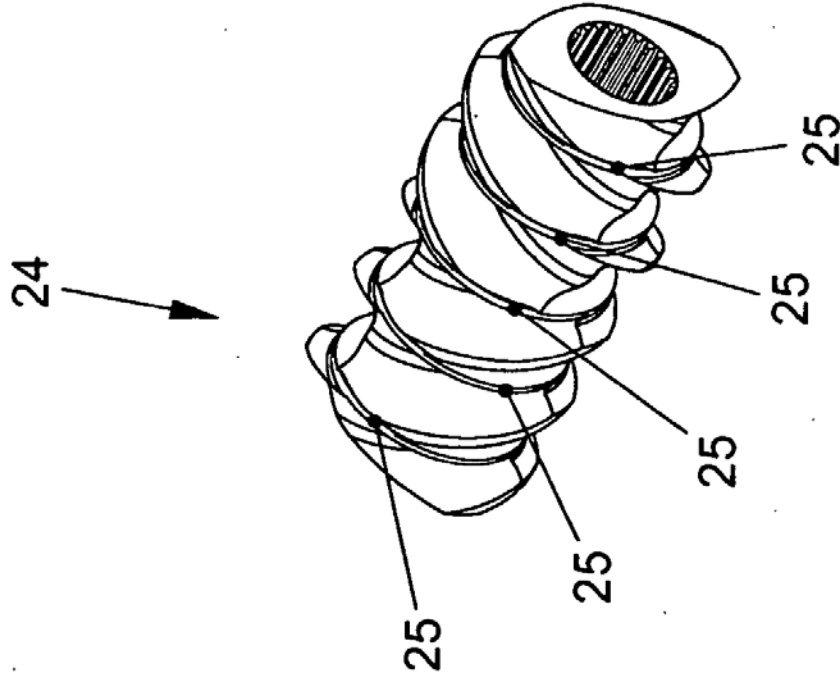


FIG. 5B