

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 470**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08858493 .3**

96 Fecha de presentación: **10.12.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2229151**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2010**

54 Título: **Sales de principios activos con contraiones poliméricos**

30 Prioridad:
12.12.2007 EP 07122995

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.10.2012

73 Titular/es:
BASF SE
67056 Ludwigshafen , DE

72 Inventor/es:
KOLTER, Karl;
ANGEL, Maximilian y
MEYER-BÖHM, Kathrin

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 388 470 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

Sales de principios activos con contraiones poliméricos

5 La presente invención se refiere a sales sólidas de principios activos con contraiones poliméricos.

10 Numerosos fármacos presentan una solubilidad en agua muy reducida y no pueden reabsorberse por ello desde el tracto gastrointestinal. La consecuencia es una biodisponibilidad muy reducida. En el caso de fármacos, que tienen un grupo básico o ácido pueden formarse, mediante la reacción de ácidos o álcalis, las sales correspondientes, que presentan en parte mejores solubilidades. Para esto se usan por regla general ácidos o álcalis de bajo peso molecular. Los ácidos más habituales son: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácidos fosfórico. Como bases se usan NaOH, KOH, L-lisina, L-arginina, trietanolamina o dietilamina. Sin embargo, en el caso de muchos fármacos también las sales con estos compuestos de bajo peso molecular son difícilmente solubles en agua. A menudo apenas existe una diferencia entre la solubilidad del ácido o de la base del fármaco y la de una sal con dichos compuestos. El motivo de esta mala solubilidad radica por regla general en que la sal forma una red cristalina muy estable, que desde el punto de vista energético se encuentra en un estado favorable, por lo que la tendencia a disolverse es reducida. En caso de que adicionalmente el aumento de energía mediante la hidratación sea reducido, la solubilidad disminuye adicionalmente. En principio hasta la fecha ya se han producido sales de fármacos con ácidos o bases poliméricos, sin embargo se utilizaron polímeros que no eran solubles en un intervalo de pH amplio, en particular no en el intervalo fisiológicamente significativo de pH 2-8, o que en disolución como ácido, base o sal presentaban una viscosidad elevada. Si se utilizan polímeros, que en el caso de valores de pH ácidos son insolubles, tal como es el caso de los polímeros resistentes a los jugos gástricos, no se produce la disolución del fármaco, sino una precipitación del polímero. De este modo se impide o al menos se ralentiza intensamente la liberación. De este modo se genera una preparación resistente a los jugos gástricos que reduce la biodisponibilidad, ya que por un lado no puede tener lugar una reabsorción en el estómago y por otro lado la disolución de la preparación no debe tener lugar hasta el intestino delgado a valores de pH neutros, con lo que la liberación tiene lugar relativamente tarde y ya no está disponible toda la superficie del intestino delgado para la reabsorción.

20 Si los polímeros presentan una viscosidad elevada en disolución acuosa, también se retarda la liberación del principio activo desde una forma de administración sólida tal como, por ejemplo, un comprimido. Durante la disolución de la sal se genera en la superficie del comprimido y en los huecos un gel o una disolución altamente viscosa, que obstaculiza la penetración adicional del agua en el núcleo del comprimido y ralentiza la disgregación. Mediante este efecto así como también mediante los coeficientes de difusión reducidos de las moléculas de fármaco mediante áreas de viscosidad elevada se retarda la liberación del fármaco. Esta posibilidad del retardo de la liberación se aprovecha en la producción de formas de retardo de matriz con polímeros de viscosidad elevada tales como, por ejemplo, alginatos, gomas xantanas, metilhidroximetilcelulosas, carboximetilcelulosas sódicas, pectinas, etc. Pero de ninguna manera estos polímeros son adecuados para la producción de formas de liberación rápida, en las que un fármaco difícilmente soluble debe disolverse rápidamente y toda la superficie del estómago y del intestino delgado debe estar disponible para la reabsorción.

30 En el documento EP 0211268 se describen sales de minoxidil con polianiones poliméricos, que presentan un retardo de la liberación y se usan para aplicación dérmica. El minoxidil es un fármaco que contiene 4 grupos aptos para la formación de sales y las sales poliméricas correspondientes eran menos solubles que el hidrocloreto. Mediante los numerosos grupos aptos para la formación de sales se reduce enormemente la disociación de la sal y no se mejora la solubilidad con respecto al hidrocloreto. No se describen aplicaciones orales.

35 En el documento US 4997643 se describe un sistema de suministro biocompatible que forma películas para aplicación tópica, que contiene una sal polimérica con un componente que porta grupos hidroxilo. Como fármaco se utiliza también minoxidil, que presenta las particularidades mencionadas anteriormente. No se describen aplicaciones orales.

40 En el documento US 4248855 se reivindican preparaciones líquidas que contienen sales formadas por fármacos básicos y polímeros insolubles en agua, y que tiene un efecto retardador. Debido al uso de polímeros insolubles en agua, las preparaciones no muestra una liberación rápida ni una solubilidad elevada en un intervalo de pH amplio.

45 Por el documento US 5736127 se conoce que a partir de fármacos básicos y polímeros con triadas carboxilo-amidina-carboxilo pueden formarse sales. Debido a los elevados pesos moleculares los polímeros forman geles, con lo que se retarda la liberación de los principios activos. No existe una idoneidad para comprimidos de liberación rápida.

50 En el documento US 4205060 se describen microcápsulas con liberación retardada, que contienen en el núcleo una sal de un fármaco básico con un polímero que contiene grupos carboxilo y que está rodeada por un polímero insoluble en agua. Mediante el polímero que contiene grupos carboxilo se reduce la liberación de los fármacos solubles usados.

En el documento EP 0721785 se describen sales de ranitidina con ácidos policarboxílicos. Los ácidos policarboxílicos se unen a la ranitidina y se pretende que reduzcan su amargor. Sin embargo las sales de bajo peso molecular de la ranitidina son muy solubles, de modo que los ácidos policarboxílicos únicamente limitan la movilidad y la difusión de la ranitidina, de modo que no llegue tan rápido a los receptores del sabor amargo.

5 El documento WO 2007/051743 se refiere al uso de copolímeros, que se obtienen mediante la polimerización de acetato de vinilo y N-vinil-lactamas en presencia de un poliéter, como solubilizantes para sustancias difícilmente solubles en agua así como las preparaciones correspondientes.

10 El objetivo de la presente invención era encontrar sales de principios activos, que tras su procesamiento para dar formas de dosificación orales permitan una liberación más rápida del principio activo en comparación con la sal de hidrocloreto correspondiente. Además las sales de principios activos buscadas también deben ser solubles independientemente del pH. El objetivo era encontrar además sales tales, que permitieran una buena capacidad de producir comprimidos del principio activo.

15 Por consiguiente se proporcionaron sales solubles en agua de fármacos con contraiones poliméricos según la reivindicación 1.

20 Además se encontraron procedimientos para su producción y procesamiento para dar formas de administración sólidas.

Como polímeros con carácter aniónico se usan polímeros que no forman geles.

25 El polímero con carácter aniónico presenta preferiblemente un porcentaje de al menos el 50% en peso de ácido acrílico y/o ácido metacrílico.

30 Como principios activos con carácter catiónico se denominan según la invención las bases de principio activo. Principios activos preferidos con carácter catiónico son aquellos con al menos uno y como máximo dos grupos aptos para la formación de sales.

Los respectivos contraiones poliméricos se seleccionan de tal manera que la sal de fármaco polimérica tenga una solubilidad mayor que el fármaco y el hidrocloreto correspondiente del fármaco.

35 Mediante la formación de sales descrita puede disolverse también fármacos, en los que ni la forma neutra ni las sales de bajo peso molecular correspondientes son solubles en agua. En el caso de estos fármacos la disolución en el tracto gastrointestinal es muy lenta y por consiguiente es limitante para la reabsorción, con lo que a menudo resulta una biodisponibilidad reducida (según el *Biopharmaceutical Classification System* (Sistema de clasificación biofarmacéutica): principios activos de clase II (Amidon *et al.*, Pharm. Res. 12, 413-420)). La invención se refiere a fármacos que en su forma no cargada o como hidrocloreto presentan solubilidades inferiores al 0,1 % (m/m) en agua, jugo gástrico o jugo intestinal artificial.

40 Una condición previa para una solubilidad considerablemente aumentada en un intervalo de pH amplio es que los polímeros usados también sean solubles en agua en un intervalo de pH amplio. Sólo así no se producen precipitaciones de polímero en el caso de variaciones del valor de pH. Los polímeros tampoco deben formar geles.

45 Para no dificultar la disolución del principio activo desde la sal polimérica, la viscosidad del polímero usado debe ser reducida. Han demostrado ser ventajosos los polímeros que en una disolución al 5% en peso presentan viscosidades inferiores a 100 mPas, preferiblemente inferiores a 75 mPas y de manera especialmente preferible inferiores a 50 mPas. Viscosidades reducidas suponen por regla general bajos pesos moleculares. Preferiblemente se usan polímeros no reticulados. Por motivos prácticos en lugar del peso molecular se determina a menudo el valor de K. A este respecto se trata de polímeros con un valor de K < 90, de manera especialmente preferible < 50, en particular < 40 (medido al 1% en peso en agua).

50 La temperatura de transición vítrea de los polímeros debe estar por encima de los 60°C, para que las sales poliméricas puedan procesarse bien para dar comprimidos y que en la comprobación de la estabilidad a temperaturas ligeramente elevadas no se produzcan variaciones.

55 Los polímeros con carácter aniónico pueden ser homopolímeros, copolímeros, copolímeros de bloques, copolímeros de injerto, copolímeros de peine o estrella.

60 Para la producción de los polímeros con carácter aniónico pueden usarse monómeros que portan grupos tales como grupos carboxilo, grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfórico o grupos ácido fosfónico (en lo sucesivo denominados también "monómeros ácidos").

65 El porcentaje de monómeros ácidos asciende preferiblemente a más del 80% en peso y de manera especialmente preferible más del 90% en peso, en particular más del 98% en peso. A este respecto el porcentaje de monómeros

que portan grupos carboxilo con respecto a la cantidad total de todos los monómeros asciende a al menos el 40% en peso, siendo de éste preferiblemente al menos el 50% en peso de ácido acrílico y/o ácido metacrílico.

Monómeros básicamente adecuados de estos grupos son:

5 monómeros que contiene grupos ácido sulfónico tales como ácido vinilsulfónico, ácido metilalilsulfónico, ácido estirenosulfónico, ácido toluenosulfónico, metacrilato de 2-sulfoetilo, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico, acrilato de 3-sulfoetilpropilo o ácido alilsulfónico,

10 monómeros que portan grupos ácidos fosfónico o ácido fosfórico tales como ácido vinilfosfónico, ácido vinildifosfónico, ácido 2-(metacrililoilo)etil-fosfórico, ácido 2-(acrililoilo)etil-fosfórico,

15 monómeros que portan grupos carboxilo tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico, anhídrido del ácido maleico, ácido crotónico, ácido 4-oxo-2-pentenoico, éster monovinílico del ácido 1,6-hexanodicarboxílico, ácido hidroxil[(1-oxo-2-propenil)amino]acético, éster mono[2-[(2-metil-1-oxo-2-propenil)oxi]etilico] del ácido 1,4-butanodicarboxílico, éster 2-carboxietílico del ácido acrílico, éster monovinílico del ácido 1,4-butanodicarboxílico, ácido 6-[(2-metil-1-oxo-2-propenil)amino]hexanoico, éster 2-carboxipropílico del ácido metacrílico, ácido 2-metil-3-[(2-metil-1-oxo-2-propenil)amino]-1-propanosulfónico, ácido 2-metil-2-pentenoico.

20 También pueden combinarse entre sí varios monómeros ácidos.

Monómeros de ácido sulfónico preferidos son metacrilato de 2-sulfoetilo, acrilato de 3-sulfopropilo, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico y ácido alilsulfónico.

25 Como monómeros que portan grupos carboxilo se prefieren especialmente ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido maleico o anhídrido del ácido maleico.

30 Además de los homopolímeros del ácido acrílico se prefieren especialmente los copolímeros de ácido acrílico y ácido maleico así como los copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico o los copolímeros del ácido acrílico o metacrílico con ácido itacónico. A este respecto el ácido itacónico puede copolimerizarse en cantidades de desde el 1 hasta el 20% en peso, preferiblemente del 3 al 15% en peso, con respecto al peso total de los monómeros.

35 Además se prefieren especialmente los copolímeros del ácido acrílico o ácido metacrílico con monómeros de ácido sulfónico, en particular copolímeros del ácido acrílico o del ácido metacrílico con ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico o metacrilato de 2-sulfoetilo. Tales copolímeros pueden contener del 1 al 20, preferiblemente del 2 al 15, de manera especialmente preferible del 5 al 10% en peso de monómeros de ácido sulfónico.

40 Dichos monómeros ácidos pueden polimerizarse junto con comonómeros neutros. Los monómeros neutros pueden ser solubles en agua o insolubles en agua. En caso de insolubilidad en agua el porcentaje de monómero está limitado porque el polímero pase a ser en algún momento insoluble en agua.

Comonómeros neutros adecuados son:

45 etileno, propileno, butileno, estireno, metilvinil éter, éster del ácido acrílico con alcoholes C1 - C20, éster del ácido metacrílico con alcoholes C1 - C20, éster vinílico de ácidos carboxílicos C1 - C20.

50 Además son adecuados el acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxipropilo, (met)acrilatos con de 5 a 50 unidades de óxido de etileno, en particular los compuestos con extremos ocupados correspondientes (por ejemplos grupo terminal metileno).

55 Son especialmente adecuados los copolímeros formados por monómeros ácidos y neutros, que contienen como monómeros neutros monómeros con grupos amida sustituidos tales como, por ejemplo, N,N-dimetilvinilformamida, N,N-dimetilvinilacetamida, N,N-dimetilacrilamida, N,N-dietilacrilamida, N,N-dimetilmetacrilamida, dietilmetacrilamida. Comonómeros con grupos amida sustituidos muy especialmente adecuados son las N-vinilamidas tales como N-vinilpirrolidona, vinilcaprolactama, acrilamida, metacrilamida, en particular acrilamida.

El porcentaje de monómeros neutros puede ascender a del 1 al 60% en peso, preferiblemente del 1 al 20, de manera especialmente preferible del 3 al 15% en peso, con respecto a la cantidad total de los monómeros.

60 También se prefieren especialmente los copolímeros formados por dos monómeros ácidos diferentes y adicionalmente monómeros neutros, en particular copolímeros del ácido acrílico o del ácido metacrílico con monómeros de ácido sulfónico y monómeros de N-vinilamida.

65 La producción de los polímeros según la invención puede tener lugar de manera en sí habitual mediante polimerización por radicales. Preferiblemente la polimerización tiene lugar como polimerización en disolución en agua. El experto conoce en sí tales procedimientos. Iniciadores adecuados son, por ejemplo, sulfato de hierro (II),

peroxodisulfato de sodio o peróxido de hidrógeno.

También puede ser recomendable realizar la polimerización en presencia de reguladores, por ejemplo, de hipofosfito de sodio.

5 La polimerización puede tener lugar de manera continua o como procedimiento discontinuo, preferiblemente los polímeros se obtiene a través de procedimientos de alimentación.

10 La transformación de las disoluciones poliméricas a la forma sólida también puede tener lugar según procedimientos habituales mediante secado por pulverización, liofilización o secado en rodillos.

15 Durante la producción de los polímeros según la invención debe prestarse atención preferiblemente a que éstos no presenten ningún anión de bajo peso molecular tal como, por ejemplo, cloruro, sulfato, etc., que puedan conducir a sales con principios activos difícilmente solubles.

15 Sin embargo puede ser recomendable según el caso usar las sales poliméricas según la invención también en mezcla con sales de principios activos de bajo peso molecular difícilmente solubles o también en mezcla con las sales poliméricas parcialmente neutralizadas correspondientes.

20 En principio son adecuados todos los principios activos farmacéuticos, nutracéuticos, aditivos alimenticios y también principios activos fitosanitarios que presentan una basicidad suficiente para una formación de sales. Para principios activos con una basicidad muy débil son adecuados por consiguiente ácidos más fuertes tales como los ácidos sulfónicos, para principios activos con una basicidad de media a fuerte pueden usarse también ácidos carboxílicos o fosfónicos. El valor de pKa del polímero ácido debe ser igual o menor que el valor de pKa del principio activo básico.

25 Si éste no es el caso, entonces la sal no es estable frente a la hidrólisis. Es especialmente ventajoso que entre los valores de pKa de los polímeros y del principio activo exista una diferencia de al menos 2 unidades.

30 La producción de las sales según la invención puede tener lugar en principio mediante procesos de secado, de fusión o de precipitación.

30 Secado de una disolución acuosa u orgánica

35 El principio activo y el polímero se disuelven en agua o disolventes orgánicos y a continuación se seca la disolución. La disolución puede tener lugar también a temperaturas elevadas (30 - 200°C) y a presión.

35 En principio son posibles todos los tipos de secado, tales como, por ejemplo, secado por pulverización, secado en lecho fluidizado, secado en paletas, liofilización, secado a vacío, secado en banda, secado en rodillos, secado con gas portador, evaporación, etc.

40 Procesos de fusión

45 El principio activo se mezcla con el polímero. Mediante el calentamiento hasta temperaturas de 50 - 250°C tiene lugar la producción de la sal polimérica. En este sentido son ventajosas temperaturas superiores a la temperatura de transición vítrea del polímero o del punto de fusión del principio activo. Mediante la adición de un excipiente de ablandamiento tal como, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos, agentes de ablandamiento orgánicos habituales, puede reducirse de manera correspondiente la temperatura de procesamiento. En este caso son especialmente ventajosos excipientes que después pueden evaporarse de nuevo de manera bastante sencilla, es decir que presentan un punto de ebullición inferior a 180°C, preferiblemente inferior a 150°C.

50 Preferiblemente este tipo de producción puede llevarse a cabo en una prensa extrusora.

55 La prensa extrusora es preferiblemente una prensa extrusora de doble husillo sincrónica. A este respecto la configuración de los husillos puede ser, según el producto, de una intensidad de cizallamiento diferente. Es recomendable utilizar en particular en la zona de fusión elementos de amasado. A este respecto pueden utilizarse también elementos de amasado de marcha invertida. Aguas abajo de la zona de fusión puede disponerse una zona de desgasificación, que se hace funcionar ventajosamente a presión atmosférica, pero que en caso deseado también puede hacerse funcionar a vacío.

60 La descarga del producto puede tener lugar a través de boquillas redondas con diámetros de desde 1 hasta 5, preferiblemente de 2 a 3 mm. Las prensas extrusoras pueden estar equipadas también con cuerpos de boquilla. También pueden utilizarse otras formas de boquilla, tales como boquillas de ranura, sobre todo cuando se pretende un caudal de material mayor.

65 Las prensas extrusoras están equipadas habitualmente con cilindros que pueden calentarse. Sin embargo, la temperatura de producto resultante depende del grado de cizallamiento del elemento de husillo utilizado y en ocasiones puede ser 20-30°C superior a la temperatura de cilindro ajustada.

Habitualmente son adecuadas prensas extrusoras con una longitud de desde 25 D hasta 40 D.

5 En principio también pueden mezclarse varias bases de principio activo con el polímero en la prensa extrusora para dar la sal.

Las barras de producto extruido que salen de la prensa extrusora pueden triturarse de manera en sí conocida, por ejemplo, mediante técnicas de golpeo.

10 Las barras resultantes pueden procesarse con una granuladora para dar granos de producto granulado y éstos pueden a su vez triturarse (molerse) adicionalmente para dar un polvo. Con el producto granulado o polvo pueden llenarse cápsulas o pueden comprimirse empleando excipientes de producción de comprimidos habituales para dar comprimidos.

15 En una realización especial de la extrusión puede suministrarse en primer lugar el polímero a la prensa extrusora y fundirse. A través de un segundo punto de entrada se añaden entonces la base de principio activo. A través de puntos de alimentación adicionales pueden dosificarse bases de principio activo adicionales.

20 Además es posible utilizar durante la extrusión agua, disolventes orgánicos, sustancias de tamponamiento o agentes de ablandamiento, para acelerar la reacción de la base de principio activo con el polímero ácido. En particular son adecuados para esto agua o alcoholes volátiles. Este procedimiento posibilita la reacción a una temperatura inferior. Las cantidades de disolvente y/o de agente de ablandamiento se encuentran habitualmente entre el 0 y el 30% de la masa extruible. El agua o el disolvente puede separarse ya mediante un punto de desgasificación en la prensa extrusora a presión normal o mediante la aplicación de vacío. Alternativamente estos componentes se evaporan
25 cuando el producto extruido abandona la prensa extrusora y la presión se reduce hasta presión normal. En el caso de componentes volátiles más pesados, el producto extruido puede secarse posteriormente de manera correspondiente.

30 Dos formas de realización adicionales consisten en que o bien se disuelve el principio activo en un disolvente y se suministra al polímero en la prensa extrusora o bien se disuelve el polímero en un disolvente y se suministra al principio activo.

35 Según una forma de realización del procedimiento de producción se somete a calandrado la masa termoplástica directamente a continuación de la extrusión para dar un producto comprimido similar a un comprimido, que representa la forma de administración final. En esta variante puede ser útil añadir componentes adicionales tal como, por ejemplo, polímeros para ajustar la temperatura de transición vítrea y la viscosidad de fusión, disgregantes, solubilizantes, agentes de ablandamiento, excipientes que influyen en la liberación, agentes retardadores, polímeros resistentes a los jugos gástricos, colorantes, aromatizantes, edulcorantes y aditivos adicionales, ya antes o durante la extrusión. En principio también pueden usarse estas sustancias cuando se tritura en primer lugar el producto extruido y después se comprime para dar comprimidos.

El contenido en agua de los productos extruidos asciende por regla general a menos del 5% en peso.

45 La solubilidad en agua de los polímeros con carácter aniónico en el intervalo de pH de 3-11 asciende a más del 10% (m/m).

50 Mediante la adición de agentes retardadores termoplásticos tales como homopolímeros de poli(acetato de vinilo) o formulaciones de tales homopolímeros de poli(acetato de vinilo), además los tipos de Eudragit® RS, RL o NE o NM conocidos como polímeros retardadores a base de acrilato, puede ralentizarse la liberación. De esta manera pueden producirse formas retardadoras que se liberan de manera fiable de fármacos difícilmente solubles. En principio las reacciones para la formación de sales pueden realizarse también en una mezcladora como granulación por fusión o mediante humedecimiento con agua o un disolvente como granulación en húmedo. En un sentido más amplio, los productos granulados también pueden producirse por medio de la extrusión en húmedo con esferoidización posterior. Con los microgránulos resultantes pueden llenarse entonces cápsulas duras como forma de dosificación
55 múltiple.

Procesos de precipitación

60 El principio activo y el polímero se disuelven en agua o un disolvente orgánico y a continuación se reduce rápidamente la temperatura o se añade un no disolvente miscible con agua o el disolvente orgánico. Con esto se produce la precipitación de la sal polimérica, que entonces se separa mediante filtración o se separa mediante centrifugación y se seca. No disolventes adecuados son, por ejemplo, acetona, isopropanol o n-butanol.

65 Las sales poliméricas descritas son siempre amorfas, por tanto no existe el problema como en el caso de las sales de bajo peso molecular, de que el estado amorfo pueda convertirse mediante influencias externas o en el transcurso del almacenamiento en un estado cristalino termodinámicamente estable. El estado amorfo de las sales según la

invención es por consiguiente un estado termodinámicamente estable, porque para tales sustancias no hay ninguna que tenga menos energía. Por consiguiente las sales poliméricas se diferencian por principio de las sales de bajo peso molecular.

5 Además en el caso de las sales de bajo peso molecular se produce a menudo el problema de que cristalizan con dificultad o precipitan con un punto de fusión bajo. Este problema se evita en el caso de las sales poliméricas descritas.

10 Las sales poliméricas según la invención formadas por un componente aniónico polimérico y un principio activo, que sirve como componente catiónico básico, tienen una capacidad de procesamiento excelente para dar formas de administración, en particular con respecto a la capacidad de producir comprimidos. Por tanto, pueden producirse comprimidos con un diámetro de 10 mm y 300 mg de peso, que tienen una resistencia a la rotura superior a 200 N. Por tanto, el anión polimérico actúa al mismo tiempo como aglutinante y confiere a la formulación de comprimido una plasticidad enorme. Por el contrario, las sales de bajo peso molecular son a menudo muy frágiles y son difíciles de procesar para producir comprimidos.

15 Las sales poliméricas según la invención son adecuadas para mejorar la solubilidad de todos los principios activos insolubles, difícilmente solubles o poco solubles en agua, que pueden formar sales con los grupos ácidos del componente polimérico. Según la DAB 9 (Farmacopea Alemana) la clasificación de la solubilidad de principios activos farmacéuticos es de la siguiente manera: poco soluble (soluble en de 30 a 100 partes de disolvente); difícilmente soluble (soluble en de 100 a 1000 partes de disolvente); prácticamente insoluble (soluble en más de 10000 partes de disolvente). A este respecto los principios activos pueden ser de cualquier intervalo de indicación.

20 Como ejemplos se mencionan en este caso agentes hipotensores, vitaminas, agentes citostáticos, en particular taxol, anestésicos, neurolépticos, antidepresivos, antibióticos, antimicóticos, fungicidas, agentes quimioterápicos, agentes urológicos, inhibidores de la agregación de trombocitos, sulfonamidas, agentes espasmolíticos, hormonas, inmunoglobulinas, sueros, agentes terapéuticos tiroideos, psicofármacos, agentes antiparkinsonianos y otros antihiperinéticos, agentes oftálmicos, preparaciones neuropáticas, reguladores del metabolismo del calcio, relajantes musculares, agentes narcóticos, agentes hipolipemiantes, agentes terapéuticos hepáticos, agentes coronarios, agentes cardiotónicos, agentes inmunoterapéuticos, péptidos reguladores y sus inhibidores, agentes hipnóticos, sedantes, agentes ginecológicos, antipodágricos, fibrinolíticos, preparaciones enzimáticas y proteínas de transporte, inhibidores enzimáticos, eméticos, adelgazantes, agentes que fomentan la circulación sanguínea, diuréticos, agentes de diagnóstico, corticoides, agentes colinérgicos, agentes terapéuticos biliares, antiasmáticos, broncolíticos, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de calcio, inhibidores de la ECA, agentes antiarterioscleróticos, antiflogísticos, anticoagulantes, antihipotónicos, antihipoglicemiantes, antihipertónicos, antifibrinolíticos, antiépilépticos, antieméticos, antidotos, antidiabéticos, antiarrítmicos, antianémicos, antihistamínicos, antihelmínticos, analgésicos, analépticos, antagonistas de la aldosterona o principios activos antivirales o principios activos para el tratamiento de infecciones por VIH y del SIDA.

40 Durante la producción de las formas de dosificación sólidas según la invención pueden procesarse conjuntamente dado el caso excipientes farmacéuticos habituales. A este respecto se trata de sustancias de la clase de las cargas, agentes de ablandamiento, solubilizantes, aglutinantes, silicatos así como agentes disgregantes y de adsorción, lubricantes, fluidificantes, colorantes, estabilizadores tales como antioxidantes, humectantes, conservantes, agentes de desmoldeo, aromas o edulcorantes, preferiblemente de cargas, agentes de ablandamiento y solubilizantes.

45 Como cargas pueden añadirse, por ejemplo, cargas inorgánicas tales como óxidos de magnesio, aluminio, silicio, carbonato de titanio o calcio, fosfatos de calcio o magnesio o cargas orgánicas tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol.

50 Como agentes de ablandamiento son adecuados, por ejemplo, triacetina, citrato de trietilo, monoestearato de glicerol, poloxámeros o polietilenglicoles de bajo peso molecular.

55 Como solubilizantes son adecuadas sustancias tensioactivas con un valor de HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*, equilibrio hidrófilo lipófilo) superior a 11, por ejemplo, aceite de ricino hidratado etoxilado con 40 unidades de óxido de etileno (Cremophor® RH 40), aceite de ricino etoxilado con 35 unidades de óxido de etileno (Cremophor eL), polisorbato 80, poloxámeros o laurilsulfato de sodio.

60 Como lubricantes pueden usarse estearatos de aluminio, calcio, magnesio y estaño, así como silicato de magnesio, siliconas y similares.

Como fluidificantes pueden utilizarse, por ejemplo, talco o dióxido de silicio coloidal.

Como aglutinante es adecuada, por ejemplo, la celulosa microcristalina.

65 Los disgregantes pueden ser polivinilpirrolidona con reticulación cruzada o carboximetilalmidón sódico con reticulación cruzada. Los estabilizadores pueden ser ácido ascórbico o tocoferol.

Los colorantes son, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio, colorantes de trifenilmetano, colorantes azoicos, colorantes de quinolina, colorantes de indigotina, carotenoides, para dar color a las formas de administración, opacificantes tales como dióxido de titanio o talco, para aumentar la translucidez y para ahorrar colorantes.

Las sales poliméricas de principios activos según la invención pueden granularse de manera excelente y comprimirse para dar comprimidos, que debido a la elevada solubilidad mostrarán en medios acuosos una liberación del principio activo extremadamente rápida. Mediante la solubilidad mejorada se consigue una biodisponibilidad considerablemente mejorada. La solubilidad asciende habitualmente a del 0,05 al 5% (partes en peso de fármaco/partes en peso de agua). Además la biodisponibilidad es mucho más reproducible, es decir hay menos fluctuaciones interindividuales.

Las sales según la invención pueden formularse para dar muchas formas de administración diferentes, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, productos granulados, polvos, sistemas de suministro de fármacos, disoluciones, supositorios, sistemas transdérmicos, cremas, geles, lociones, disoluciones para inyección, gotas, zumos, jarabes.

Ejemplos

Polímero A

Poli(ácido acrílico) (PM 4000; valor de K 11)

Polímero B

Copolímero de ácido maleico-ácido acrílico (razón en peso 50/50) (PM 3000; valor de K 10)

Polímero C

Copolímero de ácido metacrílico- ácido acrílico (razón en peso 70/30) (PM 20,000; valor de K 12)

Polímero D

Poli(ácido acrílico) (PM 100,000; valor de K 38.6)

Polímero E

Ácido acrílico/metacrilato de 2-sulfoetilo, razón en peso 90/10, valor de K 82

Polímero F

Ácido acrílico/ácido itacónico, razón en peso 90/10, valor de K 55

Polímero G

Ácido acrílico/ácido 2-acrilamido-2-metilpropanoico/acrilamida, razón en peso 80/10/10, valor de K 74

Polímero H

Ácido acrílico/ácido 2-acrilamido-2-metilpropanoico, razón en peso 98,2/10,8, valor de K 82

Todos los valores de K se determinaron en disoluciones acuosas al 1% en peso.

La disgregación de los comprimidos se realizó con un aparato de prueba de disgregación Erweka. La determinación de la liberación tuvo lugar según la Farmacopea Europea 6.0.

Como crosprovidona se usó Kollidon CL-F, empresa BASF AG, con un tamaño de partícula medio de 30 μm .

Como prensa extrusora de doble husillo para la producción de productos extruidos se utilizó una prensa extrusora del tipo ZSK 25 de la empresa Werner & Pfleiderer con un diámetro de husillo de 16 mm y una longitud de 25 D. La temperatura de los cilindros que pueden calentarse de diferente manera se ajustó, excepto para el cilindro de entrada enfriado, de manera constante según el producto. Las boquillas utilizadas tenían un diámetro de 2 ó 3 mm.

El contenido en agua de los productos extruidos se encontraba por debajo del 3% en peso.

La determinación del estado amorfo tuvo lugar por medio de microscopía de polarización.

ES 2 388 470 T3

Aspectos generales con respecto a las instrucciones de producción de los polímeros E-G

5 La polimerización tuvo lugar en un reactor de 2 l con un agitador de ancla. Las disoluciones poliméricas obtenidas se convirtieron en polvo mediante liofilización.

Agua DI: agua desionizada

10 Producción de polímero E

Copolímero formado por el 90% en peso de ácido acrílico y el 10% en peso de metacrilato de 2-sulfoetilo.

Cantidad de monómero: 240,0 g, tamaño de la mezcla básica: 802,8 g

15 Recipiente, total: 320,0 g

320,0 g de agua DI

Alimentación 1, total: 276,0 g

36,0 g de agua DI
24,0 g de metacrilato de 2-sulfoetilo
216,0 g de ácido acrílico

20

Alimentación 2, total: 124,4 g

122,0 g de agua DI
2,4 g de hipofosfito de sodio monohidratado

25

Alimentación 3, total: 82,4 g

2,4 g de peroxodisulfato de sodio
80,0 g de agua DI

El recipiente se calentó a 120 rpm con purga con nitrógeno hasta 90°C de temperatura interna.

30 Cuando se alcanzaron los 90°C de temperatura interna, se dosificaron las alimentaciones 1 y 2 en 4 horas y la alimentación 3, en 4 horas y 15 minutos. Tras finalizar la alimentación 3, se dejó que la mezcla básica siguiera polimerizándose 1 hora más a 90°C. A continuación se enfrió la mezcla básica hasta temperatura ambiente. Se obtuvo una disolución amarilla, transparente, ligeramente viscosa con un contenido en sólidos del 29,9% en peso y un valor de K de 46.

35 Producción de polímero F

Copolímero formado por el 90% en peso de ácido acrílico y el 10% en peso de ácido itacónico.

Cantidad de monómero: 560,0 g, tamaño de la mezcla básica: 1651,2 g

40

Reparto de la cantidad de sustancias utilizadas

Recipiente, total: 682,4 g

56,0 g de ácido itacónico
0,6 g de sulfato de hierro II heptahidratado al 1,0% en agua
611,8 g de agua DI
14,0 g de la alimentación 2

45

Alimentación 1, total: 702,8 g

504,0 g de ácido acrílico
196,0 g de agua DI
2,8 g de hipofosfito de sodio monohidratado

50

Alimentación 2, total: 280,0 g

56,0 g del peróxido de hidrógeno al 30,0%

ES 2 388 470 T3

224,0 g de agua DI

- 5 El recipiente se calentó a 120 rpm con burbujeo de nitrógeno hasta 95°C de temperatura interna. Cuando se alcanzaron los 95°C de temperatura interna, se dosificó la alimentación 1 en 5 horas y la alimentación 3 en 6 horas. Tras finalizar la alimentación 2, la mezcla básica siguió polimerizándose 2 h más a 95°C. A continuación se enfrió la mezcla básica hasta temperatura ambiente. Se obtuvo una disolución incolora, transparente, ligeramente viscosa, con un contenido en sólidos del 35,0% en peso y un valor de K de 55.

Producción de polímero G

- 10 Copolímero formado por el 80% en peso de ácido acrílico, el 10% en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico y el 10% en peso de acrilamida.

Cantidad de monómero: 240,0 g, tamaño de la mezcla básica: 800,4 g

Cantidad	Sustancia utilizada
Recipiente, total:	296,0 g
296,0 g	agua DI

- 15 Alimentación 1, total: 240,0 g

192,0 g	de ácido acrílico
24,0 g	de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico
24,0 g	de agua DI

- 20 Alimentación 2, total: 182,0 g

158,0 g	de agua DI
24,0 g	de acrilamida

Alimentación 3, total: 82,4 g

2,4 g	de peroxodisulfato de sodio
80,0 g	de agua DI

- 25 El recipiente se calentó a 120 rpm con burbujeo de nitrógeno hasta 90°C de temperatura interna. Cuando se alcanzaron los 90°C de temperatura interna, se dosificaron las alimentaciones 1 y 2 en 4 horas y la alimentación 3 en 4 horas y 15 minutos. Tras finalizar la alimentación 3, se dejó que la mezcla básica siguiera polimerizándose 1 h más a 90°C. A continuación se enfrió la mezcla básica hasta temperatura ambiente. Se obtuvo una disolución transparente, viscosa, con un contenido en sólidos del 30,8% en peso y un valor de K de 74.

- 30 Producción de polímero H

Copolímero formado por el 89,2% en peso de ácido acrílico y el 10,8% en peso de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico.

- 35 Cantidad de monómero: 242,1 g, tamaño de la mezcla básica: 802,5 g

Cantidad	Sustancia utilizada
Recipiente, total:	320,0 g
320,0 g	agua DI

- 40 Alimentación 1, total: 400,1 g

158,0 g	de agua DI
26,1 g	de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico
216,0 g	de ácido acrílico

Alimentación 2, total: 82,4 g

2,4 g	de peroxodisulfato de sodio
80,0 g	de agua DI

- 45 El recipiente se agitó a 120 rpm y se calentó con purga con nitrógeno hasta 90°C de temperatura interna. Cuando se alcanzaron los 90°C de temperatura interna, se dosificó la alimentación 1 en 4 horas y la alimentación 2 en 4 horas y 15 minutos. Tras finalizar la alimentación 2, se dejó que la mezcla básica siguiera polimerizándose 1 hora más a

90°C A continuación se enfrió la mezcla básica hasta temperatura ambiente. Se obtuvo una disolución incolora, transparente, viscosa, con un contenido en sólidos del 32,2% en peso y un valor de K de 82.

Producción de sales poliméricas

5

Ejemplo 1

Solubilidades de loperamida en disoluciones poliméricas acuosas

10 Se añadió 1,0 g de loperamida (base libre) a 100,0 ml de disolución polimérica acuosa y se agitó durante 72 h. Con esto se formó la sal polimérica hasta su solubilidad de saturación en agua. Se separó mediante filtración la cantidad no disuelta de loperamida. Se determinó el contenido en loperamida mediante HPLC en el filtrado.

15 Para su comparación se determinó la solubilidad de saturación de la loperamida en agua desmineralizada así como en ácido clorhídrico. En este último se forma el correspondiente hidrocloreuro de loperamida.

Concentración de polímero en agua [% en peso]	Polímero	Concentración de loperamida disuelta [mg/ml]	Valor de pH de la disolución filtrada
0	agua	< 0,0170	
10	A	6,2	2,5
20	A	7,6	
10	B	3,9	2,0
20	D	5,9	1,9
Al 10% en ácido clorhídrico	-	<0,0149	

20 La solubilidad de la loperamida en una disolución al 20% de polímero A está mejorada con respecto al agua al menos en un factor 447 y con respecto a una disolución acuosa al 10% en peso en ácido clorhídrico en un factor 510.

Ejemplo 2

Solubilidades de haloperidol en disoluciones poliméricas acuosas

25

Se añadió 1,0 g de haloperidol (base libre) a 100,0 ml de disolución polimérica acuosa y se agitó durante 72 h. Con esto se formó la sal polimérica hasta su solubilidad de saturación en agua. Se separó mediante filtración la cantidad no disuelta de haloperidol. Se determinó el contenido en haloperidol mediante HPLC en el filtrado.

30 Para su comparación se determinó la solubilidad de saturación del haloperidol en agua desmineralizada así como en ácido clorhídrico. En este último se forma el correspondiente hidrocloreuro de haloperidol.

35 Para comprobar que la mejora de la solubilidad se debe verdaderamente a una formación de sal y no a una acción de solubilización, se llevó una disolución al 20% de polímero A con NaOH hasta pH 10 y con ello se determinó la solubilidad de saturación.

Concentración de polímero en agua [% en peso]	Polímero	Concentración de haloperidol disuelto [mg/ml]	Valor de pH de la disolución filtrada
0	agua	< 0,0178	7,5
20	A	10,3	3,0
20	C	7,7	3,3
10	D	5,2	3,2
20	D	15,1	3,0
20	disolución más NaOH hasta un valor de pH de 10	<0,074	10,1
Al 10% en ácido clorhídrico	-	<0,0160	

40 La solubilidad del haloperidol en una disolución de polímero A al 20% está mejorada con respecto al agua al menos en un factor 579 y con respecto a una disolución acuosa al 10% en peso en ácido clorhídrico en un factor 644.

Ejemplo 3

Solubilidades de cinnarizina en disoluciones poliméricas acuosas

45 Se añadió 1,0 g de cinnarizina (base libre) a 100,0 ml de disolución polimérica acuosa y se agitó durante 72 h. Con

esto se formó la sal polimérica hasta su solubilidad de saturación en agua. Se separó mediante filtración la cantidad no disuelta de cinnarizina. Se determinó el contenido en cinnarizina mediante HPLC en el filtrado.

5 Para su comparación se determinó la solubilidad de saturación de la cinnarizina en agua desmineralizada así como en ácido clorhídrico. En este último se forma el correspondiente hidrocloreuro de cinnarizina.

Concentración de polímero en agua [% en peso]	Polímero	Concentración de cinnarizina disuelta [mg/ml]
0	agua	0,01
10	A	2,8
20	A	9,6
10	C	4,0
20	C	10,1
10	D	4,1
20	D	10,5
Al 10% en ácido clorhídrico	-	<0,79

10 La solubilidad de cinnarizina en una disolución de polímero A al 20% está mejorada con respecto al agua al menos en un factor 480 y con respecto a una disolución acuosa al 10% en peso en ácido clorhídrico en un factor 13.

Ejemplo 4

Producción de una sal de loperamida y polímero A mediante secado por pulverización

15 Se dispersaron 36 g de loperamida en 1464 g de una solución acuosa de polímero A al 20% con agitación durante 2 h. Con esto ya se disolvió una parte del principio activo. Se calentó esta dispersión poco antes del secado por pulverización en poco tiempo hasta 90°C, disolviéndose completamente la loperamida. Directamente a continuación tuvo lugar el secado por pulverización en las siguientes condiciones: Temperatura de entrada: 200°C

20 Temperatura de salida: 103°C

Tasa de pulverización: 9,5 g/min.

Se obtuvo un polvo seco.

25 Propiedades de producto:

Humedad residual: 2,1 % (g/g)

Solubilidad de la sal polimérica de loperamida en agua medida como loperamida disuelta: 17,0 mg/ml

Ejemplo 5

30 Producción de una sal de loperamida y polímero B mediante secado por pulverización

35 Se dispersaron 36 g de loperamida en 1464 g de una disolución acuosa de polímero B al 20% con agitación durante 2 h. Con esto ya se disolvió una parte del principio activo. Se calentó esta dispersión poco antes del secado por pulverización en poco tiempo hasta 90°C, disolviéndose completamente la loperamida. Directamente a continuación tuvo lugar el secado por pulverización en las siguientes condiciones: Temperatura de entrada: 168°C

Temperatura de salida: 77°C

40 Tasa de pulverización: 9,5 g/min.

Se obtuvo un polvo seco.

Propiedades de producto:

45 Humedad residual: 6,1 % (g/g)

Solubilidad de la sal polimérica de loperamida en agua medida como loperamida disuelta: 13,3 mg/ml

Ejemplo 6

50 Producción de una sal de haloperidol y polímero A mediante secado por pulverización

Se dispersaron 54 g de haloperidol en 1576 g de una solución acuosa de polímero A al 20% con agitación durante 2 h. Con esto ya se disolvió una parte del principio activo. Se calentó esta dispersión poco antes del secado por pulverización en poco tiempo hasta 90°C, disolviéndose completamente el haloperidol. Directamente a continuación tuvo lugar el secado por pulverización en las siguientes condiciones: Temperatura de entrada: 193°C

5 Temperatura de salida: 85°C

Tasa de pulverización: 12,5 g/min.

10 Se obtuvo un polvo seco.

Propiedades de producto:

Humedad residual: 2,0% (g/g)
Solubilidad de la sal polimérica de haloperidol en agua medida como haloperidol disuelto: 34,1 mg/ml

15 Ejemplo 7

Producción de una sal de haloperidol y disolución de polímero B mediante secado por pulverización

20 Se dispersaron 58 g de haloperidol en 1692 g de una disolución acuosa de polímero B al 20% con agitación durante 2 h. Con esto ya se disolvió una parte del principio activo. Se calentó esta dispersión poco antes del secado por pulverización en poco tiempo hasta 90°C, disolviéndose completamente el haloperidol. Directamente a continuación tuvo lugar el secado por pulverización en las siguientes condiciones: Temperatura de entrada: 173°C

25 Temperatura de salida: 91°C

Tasa de pulverización: 8,7 g/min.

Se obtuvo un polvo seco.

30 Propiedades de producto:

Humedad residual: 5,7% (g/g)
Solubilidad de la sal polimérica de haloperidol en agua medida como haloperidol disuelto: 17,3 mg/ml

Ejemplo 8

35 Producción de una sal de cinnarizina y polímero A mediante secado por pulverización

40 Se dispersaron 24,5 g de cinnarizina en 1725,5 g de una solución acuosa de polímero A al 20% con agitación durante 2 h. Con esto ya se disolvió una parte del principio activo. Se calentó esta dispersión poco antes del secado por pulverización en poco tiempo hasta 90°C, disolviéndose completamente la cinnarizina. Directamente a continuación tuvo lugar el secado por pulverización en las siguientes condiciones: Temperatura de entrada: 177°C

Temperatura de salida: 95°C

45 Tasa de pulverización: 17,6 g/min.

Se obtuvo un polvo seco.

Propiedades de producto:

Humedad residual: 2,1% (g/g)
Solubilidad de la sal polimérica de cinnarizina en agua medida como cinnarizina disuelta: 7,9 mg/ml

50 Ejemplo 9

Producción de una sal de loperamida y polímero A mediante disolución en un disolvente orgánico y evaporación posterior

55 Se disolvieron 5 g de loperamida en 150 g de una disolución al 30% de polímero A en etanol con agitación durante 2 h. Se evaporó esta disolución en el rotavapor hasta sequedad. A continuación se molió el sólido obtenido para dar

un polvo.

Propiedades de producto:

Humedad residual: 1,4 % (g/g)
Solubilidad de la sal polimérica de loperamida en
agua medida como loperamida disuelta: 15,9 mg/ml

5

Ejemplo 10

Producción de una sal de haloperidol y polímero A mediante disolución en un disolvente orgánico y evaporación posterior

10

Se disolvieron 10 g de haloperidol en 150 g de una disolución al 30% de polímero A en etanol con agitación durante 2 h. Se evaporó esta disolución en el rotavapor a 80°C hasta sequedad. A continuación se molió el sólido obtenido para dar un polvo.

15 Propiedades de producto:

Humedad residual: 1,6% (g/g)
Solubilidad de la sal polimérica de haloperidol en
agua medida como haloperidol disuelto: 25,4 mg/ml

Ejemplo 11

20 Producción de una sal de loperamida y polímero A mediante extrusión

En primer lugar se mezclaron de manera homogénea 500 g de loperamida y 4500 g de polímero A en una mezcladora y a continuación se extruyeron en una prensa extrusora de doble husillo a 130°C. El tiempo de residencia ascendió a 3,5 min. A continuación se molieron las barras de 2 mm de grosor obtenidas para dar un polvo.

25

Propiedades de producto:

Humedad residual: 1,4% (g/g)
Solubilidad de la sal polimérica de loperamida en
agua medida como loperamida disuelta: 16,2 mg/ml

30 Ejemplo 12

Producción de una sal de cinnarizina y polímero A mediante extrusión

En primer lugar se mezclaron de manera homogénea 700 g de cinnarizina y 4500 g de polímero A en una mezcladora y a continuación se extruyeron en una prensa extrusora de doble husillo a 135°C. El tiempo de residencia ascendió a 3,5 min. A continuación se molieron las barras de 2 mm de grosor obtenidas para dar un polvo.

35

Propiedades de producto:

Humedad residual: 1,6% (g/g)
Solubilidad de la sal polimérica de cinnarizina en
agua medida como cinnarizina disuelta: 7,2 mg/ml

40

Ejemplo 13

Producción de una sal de famotidina y polímero G mediante extrusión

En primer lugar se mezclaron de manera homogénea 500 g de famotidina, 3500 g de polímero 3 y 800 g de poloxámero 188 en una mezcladora y a continuación se extruyeron en una prensa extrusora de doble husillo a 140°C. El tiempo de residencia ascendió a 4 min. A continuación se molieron las barras de 3 mm de grosor obtenidas para dar un polvo.

45

50

Propiedades de producto:

Humedad residual: 0,5% (g/g)
El polvo molido era amorfo. Solubilidad de la sal polimérica de famotidina en agua medida como famotidina

disuelta: 45,3 mg/ml

Ejemplo 14

Producción de una sal de famotidina y polímero F mediante extrusión

En primer lugar se mezclaron de manera homogénea 500 g de famotidina y 4500 g de polímero F en una mezcladora y a continuación se extruyeron en una prensa extrusora de doble husillo a 130°C. A través de un segundo punto de dosificación se suministraron 750 g de agua. El tiempo de residencia ascendió a 2 min. Las barras de 3 mm de grosor obtenidas se granularon, se secaron y a continuación se molieron para dar un polvo.

Propiedades de producto:

Humedad residual: 2,5% (g/g)

El polvo molido era amorfo. Solubilidad de la sal polimérica de famotidina en agua medida como famotidina disuelta: 22,5 mg/ml

Ejemplo 15

Producción de una sal de cinnarizina y polímero H mediante extrusión

En primer lugar se mezclaron de manera homogénea 700 g de cinnarizina, 3000 g de polímero H y 1000 g de PEG 1500 en una mezcladora y a continuación se extruyeron en una prensa extrusora de doble husillo a 140°C. El tiempo de residencia ascendió a 2 min. A continuación se molieron las barras de 2 mm de grosor obtenidas para dar un polvo.

Propiedades de producto:

Humedad residual: 0,5% (g/g)

El polvo molido era amorfo. Solubilidad de la sal polimérica de cinnarizina en agua medida como cinnarizina disuelta: 9,3 mg/ml

Ejemplo 16

Producción de una sal de cinnarizina y polímero E mediante extrusión

Se dosificaron simultáneamente 600 g de cinnarizina y 4500 g de polímero E con dos dosificaciones en polvo en una razón de 1:10 a la prensa extrusora de doble husillo. A través de un punto de dosificación adicional se alimentaron 650 g de etanol. La extrusión tuvo lugar a 125°C, ascendiendo el tiempo de residencia a 2 min. A continuación se molieron las barras de 2 mm de grosor obtenidas para dar un polvo.

Propiedades de producto:

Humedad residual: 1,7% (g/g)

El polvo molido era amorfo. Solubilidad de la sal polimérica de cinnarizina en agua medida como cinnarizina disuelta: 5,7 mg/ml

Ejemplo 17

Producción de una sal de cinnarizina y polímero E mediante extrusión

En primer lugar se mezclaron de manera homogénea 600 g de cinnarizina y 4000 g de polímero E en una mezcladora y a continuación se dosificaron a la prensa extrusora de doble husillo. A través de un punto de dosificación adicional se alimentaron 800 g de propilenglicol. La extrusión tuvo lugar a 115°C, ascendiendo el tiempo de residencia a 2 min. A continuación se molieron las barras de 2 mm de grosor obtenidas para dar un polvo.

Propiedades de producto:

Humedad residual: 1,4% (g/g)

El polvo molido era amorfo. Solubilidad de la sal polimérica de cinnarizina en agua medida como cinnarizina disuelta: 8,0 mg/ml

Ejemplo 18

Producción de comprimidos con una sal polimérica de loperamida y polímero A

Se mezclaron 17 g de la sal polimérica de loperamida del ejemplo 11 con 150 g de celulosa microcristalina, 118 g de fosfato de dicalcio, 12 g de crospovidona y 3 g de estearato de magnesio, y se comprimieron en una prensa de comprimidos excéntrica para dar comprimidos con las siguientes propiedades.

Diámetro: 10 mm

Peso: 300 mg

Resistencia a la rotura: 60 N

Disgregación: 33 s

Liberación del principio activo en agua: el 99% tras 15 min.

5

Ejemplo 19

Producción de comprimidos con una sal polimérica de haloperidol y polímero A

10 Se mezclaron 65 g de la sal polimérica de haloperidol del ejemplo 4 con 110 g de celulosa microcristalina, 110 g de fosfato de dicalcio, 12 g de crospovidona y 3 g de estearato de magnesio, y se comprimieron en una prensa de comprimidos rotativa para dar comprimidos con las siguientes propiedades.

Diámetro: 10 mm

Peso: 300 mg

Resistencia a la rotura: 80 N

Disgregación: 68 s

Liberación del principio activo en agua: el 99% tras 15 min.

15

REIVINDICACIONES

1. Sales poliméricas solubles en agua de fármacos difícilmente solubles en agua, compuestas por un polímero soluble en agua con carácter aniónico, presentando el polímero con carácter aniónico un porcentaje de monómeros que portan grupos carboxilo de al menos el 40% en peso y en una disolución acuosa al 1% en peso un valor de K según Fikentscher inferior a 90 y ascendiendo la solubilidad en agua en el intervalo de pH de desde 3 hasta 11 a más del 10% (m/m), y un fármaco difícilmente soluble en agua con carácter catiónico, presentando el fármaco en su forma no cargada o como hidrocloreto una solubilidad inferior al 0,1 % (m/m) en agua, jugo gástrico o jugo intestinal artificial.
2. Sal polimérica según la reivindicación 1, en la que el polímero con carácter aniónico no forma geles.
3. Sal polimérica según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el fármaco presenta al menos uno y como máximo dos grupos aptos para la formación de sales.
4. Sal polimérica según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sal de fármaco polimérica presenta una solubilidad mayor que el fármaco y el hidrocloreto correspondiente del fármaco.
5. Sal polimérica según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el polímero con carácter aniónico presenta en una disolución acuosa al 1% en peso un valor de K según Fikentscher inferior a 50.
6. Sal polimérica según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polímero con carácter aniónico además de grupos carboxilo puede contener grupos ácido fosfónico o ácido sulfónico o una combinación de los mismos.
7. Sal polimérica según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el polímero con carácter aniónico contiene como monómeros que portan grupos carboxilo ácido acrílico, ácido metacrílico o ácido maleico o mezclas de los mismos.
8. Sal polimérica según una de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene como monómeros que portan grupos carboxilo una combinación de ácido itacónico con ácido acrílico, ácido metacrílico o ácido maleico.
9. Sal polimérica según una de las reivindicaciones 1 a 8, que contiene del 1 al 20% en peso de monómeros que portan grupos ácido sulfónico.
10. Sal polimérica según una de las reivindicaciones 1 a 9, que contiene del 1 al 20% en peso de comonómeros neutros.
11. Forma de administración sólida que contiene sales poliméricas según una de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Forma de administración sólida según la reivindicación 11, producida mediante compresión.
13. Procedimiento para la producción de sales poliméricas solubles en agua de fármacos según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se disuelven en un disolvente un polímero soluble en agua con carácter aniónico, presentando el polímero con carácter aniónico un porcentaje de monómeros que portan grupos carboxilo de al menos el 40% en peso y en una disolución acuosa al 1% en peso un valor de K según Fikentscher inferior a 90 y ascendiendo la solubilidad en agua en el intervalo de pH de desde 3 hasta 11 a más del 10% (m/m), y un fármaco difícilmente soluble con carácter catiónico, presentando el fármaco en su forma no cargada o como hidrocloreto una solubilidad inferior al 0,1 % (m/m) en agua, jugo gástrico o jugo intestinal artificial, y se aísla la sal de fármaco polimérica a partir de la disolución.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque la sal de fármaco polimérica se aísla mediante el secado de la disolución.
15. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque la sal de fármaco polimérica se obtiene a partir de la disolución mediante precipitación como consecuencia de un enfriamiento o de una adición de un no disolvente.
16. Procedimiento para la producción de sales poliméricas solubles en agua de fármacos según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la producción tiene lugar mediante el procesamiento conjunto de los polímeros con carácter aniónico y el principio activo en una prensa extrusora.