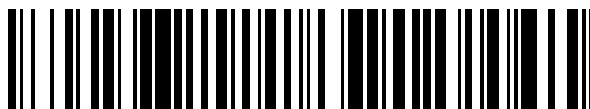


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 631**

51 Int. Cl.:

B65B 33/02 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

B29C 45/14 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2002 E 02774524 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1420765**

54 Título: **Procedimiento de moldeo por inyección para la preparación de un dispositivo de dispensación oral para un agente farmacéuticamente activo**

30 Prioridad:

28.08.2001 GB 0120835

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

26.07.2013

73 Titular/es:

**SMITHKLINE BEECHAM LIMITED (100.0%)
980 GREAT WEST ROAD
BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**CLARKE, ALLAN, J.;
GLINECKE, ROBERT;
LI, CHI, LEUNG y
MARTINI, LUIGI, G.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 415 631 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 de moldeo por inyección para la preparación de un dispositivo de dispensación oral para un agente farmacéuticamente activo

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un dispositivo de dispensación oral para un agente farmacéuticamente activo. En particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un dispositivo de dispensación oral que comprende un núcleo que contiene el agente activo, que tiene un revestimiento con una o más aberturas que conducen a tal núcleo. La invención también se refiere a nuevos dispositivos de dispensación oral que se pueden obtener mediante el procedimiento de esta invención.

10 El revestimiento de núcleos de comprimido que comprenden un agente activo, por ejemplo para preparar un comprimido farmacéutico para la administración oral, es una práctica muy establecida. Las razones comunes para hacer esto incluyen una integridad mecánica mejorada del producto; una estabilidad mejorada al ambiente circundante (particularmente aire, humedad y luz); un medio para modificar la velocidad de liberación del agente activo; y a fin de conseguir características estéticas distintivas o mejoradas. Los procedimientos de revestimiento también están muy establecidos en la técnica.

15 De los factores descritos anteriormente, la utilización de un revestimiento para controlar la velocidad de liberación de un agente activo ha recibido una atención considerable y, en efecto, se han desarrollado muchos dispositivos diferentes para tal propósito. Algunos de los dispositivos utilizados se analizan en el documento US-A-5.004.614. Esta patente describe un dispositivo de liberación controlada con un revestimiento impermeable que tiene un orificio para la liberación de fármaco cuando el dispositivo se ha administrado oralmente y está sumergido en un medio acuoso tal como fluido gastrointestinal. Tales dispositivos se preparan según métodos bien de revestimiento a presión o bien de revestimiento por baño y el orificio se forma retirando secciones del revestimiento formado con técnicas láser o de perforación mecánica.

20 Un objetivo de esta invención es proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de dispositivos del tipo descrito anteriormente. Un objetivo particular de esta invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la fabricación de dispositivos del tipo divulgado en el documento US-A-5.004.614. También es un objetivo de la invención proporcionar nuevas construcciones de dispositivos de este tipo general. Otros objetivos y ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción.

30 Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un procedimiento para la preparación de un dispositivo de dispensación que comprende un núcleo que incluye un agente farmacéuticamente activo cubierto por un revestimiento externo que incluye una o más aberturas que comunican el exterior del dispositivo con el núcleo, caracterizado porque el revestimiento externo se aplica moldeando por inyección dicho revestimiento alrededor de dicho núcleo y porque el molde tiene una cavidad en la que el núcleo del comprimido se puede situar con un espacio alrededor de dicho núcleo para definir la conformación y las dimensiones requeridos del revestimiento con uno o más miembros internos que se extienden desde la superficie interior de la cavidad (3) del molde hasta contactar con dicho núcleo y para definir la conformación y la posición de dichas una o más aberturas (8).

Un procedimiento para elaborar un dispositivo según esta invención puede comprender, por ejemplo, las etapas de:

proporcionar, si es necesario preparar, el núcleo del dispositivo que comprende un agente farmacéuticamente activo,

40 situar dicho núcleo dentro de una cavidad de molde que rodea el núcleo, definiendo dicha cavidad de molde las dimensiones requeridas del revestimiento externo y preferiblemente definiendo también la posición, la conformación y las dimensiones requeridas de la una o más aberturas,

inyectar un material moldeable fluido en dicha cavidad de molde;

dejar que el material se endurezca para formar de ese modo el revestimiento externo;

separar el dispositivo formado de la cavidad de molde.

45 El núcleo se puede preparar comprimiendo ingredientes adecuados para que el núcleo forme una masa compactada que comprende el núcleo del dispositivo (también denominado en la presente memoria "núcleo del comprimido"). Este se puede preparar usando excipientes para comprimidos y métodos de compresión de formulaciones convencionales. Así, el núcleo comprendería típicamente el agente o los agentes activos junto con excipientes que impartan características de procesamiento y compresión satisfactorias tales como diluyentes, aglutinantes y lubricantes. Excipientes adicionales que pueden formar parte del núcleo del dispositivo incluyen desintegrantes, aromatizantes, colorantes y agentes modificadores de la liberación. Típicamente, el agente activo y los excipientes se mezclan a fondo antes de la compresión como un núcleo sólido. El núcleo del dispositivo se puede formar mediante procedimientos de formación de comprimidos convencionales tales como métodos de granulación en húmedo, métodos de granulación en seco o mediante compresión directa. El núcleo se puede producir según cualquier conformación preseleccionada deseada tal como una conformación biconvexa, hemisférica, casi

hemisférica, redonda, ovalada, generalmente elipsoidal, oblonga, generalmente cilíndrica o poliédrica, p. ej. de prisma triangular.

Una conformación preferida del núcleo es una que generalmente es de conformación cilíndrica que tiene dos caras extremas circulares generalmente convexas opuestas. Tales caras extremas convexas pueden ser de una conformación generalmente convexa abovedada parcialmente esférica, o generalmente cónica o frustocónica. Otra conformación preferida del núcleo es una conformación convexa o biconvexa que comprende dos superficies abovedadas opuestas que generalmente son de planta circular o elíptica.

El término "casi hemisférica" pretende considerarse del modo descrito en el documento US-A- 5.004.614. El término "cilíndrica" pretende incluir tanto conformaciones cilíndricas como conformaciones cilíndricas distorsionadas. Preferiblemente, el núcleo se formula como una conformación biconvexa, p. ej. que tiene dos superficies opuestas abovedadas. Si el núcleo tiene esquinas, p. ej. esquinas entre superficies laterales cilíndricas y superficies extremas convexas, se prefiere un radio de la esquina redondeada de alrededor de 1 mm para ayudar al flujo del material de revestimiento fluido durante la inyección.

El núcleo se podría producir en una forma multiestratificada (p. ej. bi- o triestratificada).

El dispositivo de dispensación de la invención es el más adecuado como un dispositivo de dispensación oral, ya que se puede elaborar convenientemente en la conformación y el tamaño de un comprimido farmacéutico, muy conocidos por los conocedores de la tecnología farmacéutica. El núcleo puede comprender agentes activos que son adecuados para la utilización en una amplia gama de terapias, particularmente para dispensación oral, e incluyen los listados en el documento US-A-5.004.614. La cantidad de agente activo presente dentro del núcleo es un asunto que se ha de determinar basándose en consideraciones farmacéuticas típicas, p. ej. las dosificaciones conocidas para los materiales activos contenidos en el mismo, y no está limitada por el procedimiento de esta invención o la estructura de los dispositivos de dispensación formados mediante el mismo.

Se apreciará que para llevar a cabo el procedimiento de esta invención, el núcleo del comprimido se debe situar exactamente dentro de la cavidad del molde para alcanzar de ese modo un grosor de revestimiento y/o una colocación de la una o más aberturas definidos precisamente. Preferiblemente, el núcleo del comprimido se coloca a través de medios robóticos.

El núcleo del dispositivo se reviste con un material adecuado mediante un procedimiento de moldeo por inyección. El moldeo por inyección implica generalmente la inyección de un material termoplástico fundido similar a un fluido, a menudo un polímero fluido bajo presión y habitualmente a una temperatura elevada, en una cavidad de troquel formada precisamente en un bloque de molde. Al enfriar, típicamente hasta temperatura ambiente, el material fluido se solidifica para formar un producto sólido que reproduce la conformación interna de la cavidad. Alternativamente, el procedimiento de moldeo por inyección puede utilizar un material termoendurecible similar a un fluido, por ejemplo inyectando el material en estado fluido en un molde calentado, donde el calor actúa sobre el material termoendurecible para solidificarlo. Los materiales silicónicos son materiales termoendurecibles conocidos. Tales técnicas de moldeo son muy conocidas en la especialidad de la fabricación de pequeños componentes de materiales plásticos. Aparatos de moldeo por inyección típicos comprenden un sistema de alimentación de polímero, que consiste en un depósito de polímero, p. ej. una tolva de pellas o gránulos de polímero, un calentador y una bomba de tornillo que fuerza al polímero fluido descendientemente por una abertura de inyección hacia el molde.

El procedimiento de moldeo por inyección de esta invención se puede llevar a cabo en un moldeador de inyección estándar, p. ej. de tipo de canal caliente o frío. Se prefiere un sistema de canal caliente, y aunque se podrían utilizar compuertas de válvula para eliminar el defecto provocado por la compuerta, es probable que en la práctica el defecto provocado por la compuerta residual muy pequeño dejado por máquinas de canal caliente convencionales sea insignificante. Tal aparato es capaz de funcionar a lo largo de un amplio intervalo de temperaturas y presiones. Sin embargo, se apreciará que un factor principal que afecta a la utilidad de esta invención es la capacidad del núcleo del comprimido para resistir los rigores de las condiciones del moldeo por inyección. Por ejemplo, muchos agentes farmacéuticamente activos son compuestos orgánicos complejos que son susceptibles de degradación térmica a temperaturas elevadas, que se puede exacerbar por la aplicación simultánea de alta presión. Por lo tanto, se prefiere utilizar temperaturas para el procedimiento de moldeo por inyección que se considere que minimicen o idealmente eviten cualquier degradación térmica del agente activo en cuestión. Para muchos de tales agentes, se especifican en la bibliografía condiciones de procesamiento adecuadas. Por estas razones, se cree que las condiciones de funcionamiento típicas estarían entre temperaturas de 25 - 300°C, más típicamente 50 - 250°C y especialmente 50 - 150°C. Preferiblemente, la presión del moldeo por inyección debe ser menor de alrededor de 400-450 kg/cm² (6.000 psi) para evitar dañar un núcleo de comprimido dentro de la cavidad del molde, típicamente se han encontrado adecuadas presiones de alrededor de 14-70 kg/cm² (200 a 1.000 psi), más típicamente alrededor de 30-45 kg/cm² (400 a 600 psi). A la inversa, el núcleo de comprimido debe estar hecho de materiales y utilizando condiciones adecuadas para que el núcleo pueda resistir tales presiones dentro del molde sin ruptura o disgregación.

El material del revestimiento externo puede ser cualquier material que bloquee (bien permanentemente o bien durante un período de tiempo adecuado) la exposición del núcleo a un fluido ambiental, p. ej. un fluido

gastrointestinal, y no se elimine mediante disolución o se fracture de otro modo antes de que haya transcurrido un tiempo predeterminado para la liberación controlada, retardada o sostenida del material activo del núcleo. Alternativamente, el material de revestimiento se puede seleccionar debido a consideraciones estéticas. Cualquier material moldeable fluido farmacéuticamente aceptable que exhiba propiedades termoplásticas se puede utilizar como un revestimiento externo para el núcleo del comprimido, y materiales adecuados incluyen polímeros orgánicos termoplásticos. Los expertos en la técnica del moldeo por inyección caracterizan las propiedades de flujo de los materiales poliméricos según un índice de flujo en estado fundido que varía de 1 g/10 min. (flujo muy escaso) a 50 g/10 min. (flujo muy alto). Se ha encontrado que los materiales que exhiben un índice de flujo en estado fundido en el intervalo de 15 - 30 g/10 min. son particularmente adecuados para la utilización en esta invención. Materiales representativos y sus combinaciones adecuadas para la utilización como un material de revestimiento en esta invención incluyen los listados en el documento US-A-5.004.614. Materiales de revestimiento preferidos incluyen los copolímeros de polimetacrilato, ceras y lípidos naturales y polímeros biodegradables en general. Otros materiales poliméricos adecuados incluyen poli(acetatos de vinilo), tales como las calidades 40 y 20 de los mismos, acetato, butirato y ftalato de celulosa, EVA (etileno-acetato de vinilo) o HPC (hidroxipropilcelulosa), siliconas o copolímeros de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo, tal como el conocido como 4135F, disponible de Röhm Polymers, o una combinación basada en 4135F. 4135F comprende copolímero de ácido metacrílico, metacrilato de metilo, acrilato de metilo en una relación típica 25:65:10 con un umbral de disolución de pH mayor de 7,2.

Según esto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un dispositivo adaptado para la dispensación oral de un agente farmacéuticamente activo, cuando se elabora mediante un procedimiento como el descrito en la presente memoria. Típicamente, tal dispositivo comprende un núcleo que incluye un agente farmacéuticamente activo cubierto por un revestimiento externo que incluye una o más aberturas que comunican el exterior del dispositivo con el núcleo, caracterizado porque el revestimiento externo es un material polimérico que exhibe un índice de flujo en estado fundido que varía de 1 g/10 min. (flujo muy escaso) a 50 g/10 min. (flujo muy alto), especialmente que exhibe un índice de flujo en estado fundido en el intervalo de 15 - 30 g/10 min., aplicado moldeando por inyección dicho revestimiento alrededor de dicho núcleo.

El grosor del revestimiento externo se puede adaptar fácilmente. Para dispositivos tales como los descritos en el documento US-A-5.004.614, es importante que, para materiales que exhiban un cierto grado de permeabilidad a fluidos ambientales, el revestimiento se aplique con un grosor tal que evite la exposición al núcleo antes de que haya pasado el tiempo deseado de la liberación controlada. Para dispositivos de liberación inmediata, se podría utilizar un revestimiento considerablemente más delgado o aplicarse un revestimiento que esté diseñado para disolverse en fluido gastrointestinal. Se cree que un grosor de revestimiento adecuado que se puede alcanzar mediante este procedimiento de esta invención está en el intervalo de 0,1 mm a 2 mm, preferiblemente en el intervalo 0,2 a 0,8 mm, más preferiblemente en el intervalo 0,1 a 0,6 mm. Típicamente, los núcleos de comprimido se pueden elaborar con una tolerancia de $\pm 0,025$ mm en un diámetro cilíndrico y $\pm 0,1$ mm en una altura cilíndrica. Típicamente, podría haber una variación de menos de 0,03 mm en una cavidad del molde de inyección, y estas cifras indican intervalos de tolerancia típicos para el grosor del revestimiento que se puede alcanzar mediante el procedimiento de esta invención. Un factor importante a considerar es el índice de flujo en estado fundido del polímero termoplástico. Así, para obtener la sección de revestimiento más delgada, será necesario utilizar un polímero con una características de flujo en estado fundido alto. Incluso pequeñas variaciones de grosor pueden tener efectos significativos sobre el flujo en estado fundido, y un grosor del revestimiento nominalmente de 0,6 - 0,4 mm parece ser óptimo desde el punto de vista del procedimiento de moldeo, aunque los requisitos farmacéuticos del dispositivo de dispensación podrían requerir otros grosores.

Un molde adecuado para la utilización en el procedimiento de esta invención tiene una cavidad en la que el núcleo del comprimido puede estar situado con un espacio alrededor de dicho núcleo para definir la conformación y las dimensiones requeridas del revestimiento, extendiéndose uno o más miembros internos desde la superficie interior de la cavidad del molde hasta contactar con dicho núcleo y para definir la conformación y la posición de dichas una o más aberturas. Típicamente, el molde incorporará varias cavidades para maximizar la velocidad de producción del procedimiento, como es la práctica estándar en la técnica de moldeo por inyección. Típicamente, el molde podría incluir 16 cavidades. Los miembros internos definen las aberturas del dispositivo. Tales miembros internos preferiblemente están diseñados sin ningún saliente entre ellos y la superficie interior de la cavidad del molde, de modo que se puedan separar fácilmente del dispositivo producido en el mismo sin que se produzca ningún daño al revestimiento. Estos miembros internos también pueden servir para mantener el núcleo en posición a medida que el material de revestimiento fluido se inyecta en la cavidad del molde.

En una construcción preferida del molde, uno o más miembros internos están montados resiliestamente, p. ej. montados con resorte, de modo que sean capaces de moverse recíprocamente de forma resiliente hacia dentro y hacia fuera con relación a la cavidad del molde. Mediante esta construcción, tal miembro interno resiliente puede aplicar una presión resiliente a un núcleo cuando está encerrado en la cavidad del molde para ayudar a mantener el núcleo en posición dentro de la cavidad del molde. Además, la capacidad de tal miembro para moverse ligeramente cuando entra en contacto con un núcleo de comprimido al cerrar el molde puede ayudar a liberar presiones sobre el núcleo que podrían tender a romper el núcleo, y puede ayudar a que el miembro interno se ajuste a variaciones en el tamaño entre núcleos de comprimido. Preferiblemente, el montaje resiliente de tal miembro interno debe ser tal que

se aplique una presión resiliente de hasta alrededor de 14 kg/cm^2 (200 psi) al núcleo de comprimido, o a la inversa para ser resilientemente móvil bajo tal presión aplicada al mismo.

También se prefiere proporcionar un miembro interno con un conducto de vacío que pase a su través hasta el exterior del molde, por el que se puede aplicar una presión reducida a un núcleo de comprimido en contacto con el miembro para ayudar a retener el núcleo en posición en el molde. Adecuadamente, el conducto de vacío puede pasar a través de un miembro interno montado resilientemente según se describe anteriormente. Tal conducto de vacío puede ser útil tanto en moldes que se cierran a lo largo de un eje horizontal de modo que la presión reducida evite que los núcleos caigan de la cavidad, como también moldes que se cierran a lo largo de un eje vertical de modo que la presión reducida complemente la gravedad para mantener el núcleo en posición.

Normalmente, un molde de inyección tiene una pieza fija y una segunda pieza móvil que se mueve en contacto con la pieza fija para cerrar el molde. Adecuadamente, el miembro resiliente y cualquier conducto de vacío podrían estar en esta pieza fija.

Para la utilización con un molde como el descrito anteriormente que tiene un miembro interno, se prefiere proveer al núcleo de al menos una pequeña indentación de asiento de una conformación generalmente correspondiente a la parte del miembro que entra en contacto con el núcleo, y colocada sobre el núcleo de modo que cuando el molde encierra un núcleo de comprimido, el miembro se asiente en la indentación. Esto puede ayudar a colocar positivamente el núcleo en la cavidad del molde y a asegurar el núcleo en posición en la cavidad del molde. En el núcleo biconvexo descrito anteriormente, tal indentación puede estar situada en una o ambas de las superficies convexas, p. ej. las superficies extremas convexas del núcleo generalmente cilíndrico. Tal indentación puede necesitar ser como mucho de 1,5 mm de profundidad, y preferiblemente por ejemplo puede necesitar ser solo de alrededor de 0,005 cm de profundidad. Adecuadamente, tal indentación es cónica para ser más estrecha en su fondo, p. ej. teniendo un perfil frustocónico. El núcleo también se puede proveer de una o más, preferiblemente al menos tres, pequeñas proyecciones de asiento, p. ej. rebordes, para acoplarse con la superficie interna de la cavidad del molde, p. ej. con concavidades correspondientes de la misma, para ayudar a situar el núcleo dentro de la cavidad del molde. Tales proyecciones pueden estar conformadas para constituir solo un contacto puntual con la cavidad del molde a fin de evitar dar como resultado la formación de cualquier abertura correspondiente a través del revestimiento.

Generalmente, la cavidad del molde está formada en una construcción de molde de varias piezas, preferiblemente dos piezas, que se cierran entre sí con mucha precisión, donde cada pieza define una pieza respectiva de la cavidad del molde. Cuando se montan conjuntamente, las dos piezas del molde definen una cavidad interna, es decir, de modo que, al cerrar, se defina una cavidad alrededor del núcleo de comprimido que corresponde a las dimensiones requeridas del revestimiento. Tal construcción permite además que la cavidad del molde se abra para permitir que el dispositivo formado se separe del molde. Moldes de este tipo general para la utilización en procedimientos de moldeo por inyección son muy conocidos en la técnica. El uno o más miembros internos se pueden situar en cualquier posición adecuada en la superficie de la pared interna de la cavidad del molde y preferiblemente están formados integralmente con el molde. Cuando se utiliza una construcción de varias piezas, los miembros internos pueden estar situados sobre una o más piezas del molde. Las piezas de tal molde de varias piezas se pueden cerrar horizontalmente, es decir a lo largo de un eje horizontal, o verticalmente, es decir a lo largo de un eje vertical. Se prefiere un molde que cierre horizontalmente.

El molde también puede incorporar uno o más pares de machos laterales retraíbles que se pueden mover conjuntamente para fijar un núcleo de comprimido cuando el núcleo se ha situado en una pieza del molde, para ayudar a mantener el núcleo en posición hasta que el molde se cierre completamente. Tales machos laterales pueden ser particularmente útiles en un molde que cierre horizontalmente.

Un procedimiento típico de la invención puede implicar las etapas (1) cargar núcleos de comprimido a un alimentador, p. ej. un alimentador de recipiente vibratorio, para la descarga en uno o más transportadores, desde los cuales los núcleos de comprimido se pueden recoger en la alineación requerida para la captación por un robot equipado con fijadores de succión, (2) colocando el robot los núcleos de comprimido sobre una estación de registro para situarlos exactamente en la disposición espacial requerida para la inserción en las cavidades del molde, (3) captando un robot los núcleos de comprimido e insertándolos en las cavidades del molde, (4) realizar la inyección de material de revestimiento, (5) si se utiliza un molde que cierra verticalmente, retirar los dispositivos completados de las cavidades del molde utilizando un robot. La etapa (2) se puede eliminar, p. ej. diseñando un dispositivo de recolección al final del transportador con una exactitud suficiente para que no se requiera el alineamiento posterior en un registro. Las etapas (3) y (4) se podrían combinar diseñando un robot con dos grupos de fijaciones, uno para sujetar los núcleos de comprimido y uno para sujetar los artículos completados, de modo que mientras el molde esté abierto la cabeza del fijador pueda extraer los dispositivos completados, clasificar lateralmente y colocar nuevos núcleos de comprimido en las cavidades.

La invención también proporciona, en un aspecto adicional, un troquel o molde adecuado para la utilización en el procedimiento de moldeo, que tiene una cavidad en la que se puede colocar un núcleo de comprimido y que es de tales dimensiones que dejen un espacio alrededor de dicho núcleo para definir la conformación y las dimensiones del revestimiento requeridas, con uno o más miembros internos que se extienden desde la superficie interior de la cavidad del molde hasta contactar con dicho núcleo.

Se apreciará que la conformación, el tamaño, el número de aberturas requeridos y la disposición geométrica de las aberturas requerida para el dispositivo se pueden conseguir mediante una disposición adecuada de la conformación, el tamaño, el número y las posiciones relativas del miembro o los miembros internos en el molde o la pieza del molde. Cualquier abertura individual puede ser tan fina como 0,1 mm y hasta tan grande como una cara del núcleo de comprimido, p. ej. 10 mm. Aberturas típicas estarían en el intervalo 0,5 mm - 4 mm. Preferiblemente, la abertura o las aberturas del dispositivo comprenderán aproximadamente 10 - 60% del área de la cara total del dispositivo. La abertura puede tener cualquier conformación conveniente, pero preferiblemente es redondeada, p. ej. sustancialmente circular o elíptica.

Por ejemplo, en una realización, el dispositivo puede comprender un núcleo que generalmente es de conformación cilíndrica que tiene dos caras extremas sustancialmente circulares opuestas o de una conformación biconvexa que comprende dos superficies abovedadas opuestas que generalmente son circulares o elípticas en planta, cubierto con un revestimiento externo que generalmente se adapta a la conformación externa del núcleo, teniendo el revestimiento dos aberturas opuestas en el mismo que comunican sustancialmente con el centro de cada una de dichas superficies respectivamente sustancialmente circulares o abovedadas.

El procedimiento de moldeo por inyección de esta invención se puede utilizar para producir un dispositivo que se puede utilizar para la liberación inmediata, retardada o sostenida, por ejemplo para alcanzar la liberación del agente activo en una parte predeterminada del tracto gastrointestinal. Los expertos en la técnica, cuando consideran el perfil de liberación de un dispositivo que contiene un agente activo, considerarán factores tales como la solubilidad del fármaco, la superficie y el número de aberturas, el grosor del revestimiento y las propiedades de la formulación del núcleo de comprimido. Se apreciará que tales variaciones en el dispositivo se pueden ajustar fácilmente mediante el procedimiento de esta invención.

Este procedimiento difiere de los métodos conocidos, entre otras cosas, en que el revestimiento se aplica para crear el dispositivo en una sola operación, es decir no se requiere un procesamiento adicional del revestimiento, tal como la perforación mecánica del revestimiento para exponer el núcleo. Esto permite un método mejorado para producir dispositivos con un número, un tamaño y una conformación variables de las aberturas. Por otra parte, la exactitud del tamaño de las aberturas es más reproducible. Se cree que este procedimiento es más robusto y más simple de hacer funcionar que los métodos conocidos y es particularmente adecuado para la producción en masa de tales dispositivos.

La invención se describirá ahora a modo de ejemplo solo con referencia a los dibujos adjuntos.

Las Fig. 1 a 3 muestran esquemáticamente fases secuenciales en la utilización del procedimiento para elaborar un dispositivo según esta invención.

Las Fig. 4 y 5 muestran un dispositivo como el elaborado utilizando el procedimiento de esta invención.

La Fig. 6 muestra un molde de inyección preferido para el procedimiento de la invención.

La Fig. 7 muestra una conformación preferida del núcleo de comprimido.

Con respecto a las Fig. 1 a 3, se muestra un núcleo 1 de comprimido dentro de un molde completo 2, formado en dos mitades 2A y 2B que se acoplan. El núcleo 1 es de una conformación generalmente cilíndrica que tiene dos caras extremas sustancialmente circulares opuestas y paredes laterales cilíndricas, y la Fig. 1 muestra este núcleo cilíndrico en sección longitudinal. Este molde define una cavidad 3 que define la conformación del revestimiento que se va a aplicar al núcleo de comprimido, cada una de las dos mitades 2A y 2B define una cavidad parcial de modo que cuando las dos mitades 2A y 2B se unen, se define la cavidad 3 entera. La cavidad 3 se adapta estrechamente a la conformación y las dimensiones del núcleo 1, pero deja un hueco alrededor del núcleo 1 que posteriormente define el grosor del revestimiento que se va a formar en el mismo.

Extendiéndose desde la pared interior de la cavidad 3 del molde hay miembros internos que son proyecciones 4 formadas integralmente con las piezas 2A y 2B del molde. Estas proyecciones 4 contactan con el núcleo 1 cuando este está dentro de la cavidad 3 del molde, y sirven tanto para mantener el núcleo en posición dentro de la cavidad, previniendo que el núcleo se desprenda cuando el material de revestimiento se inyecta en la cavidad, como para definir el tamaño, la conformación y la posición de las aberturas que se van a formar en el revestimiento. Estas proyecciones 4 se conforman sin ningún saliente entre ellas y la pared interior de la cavidad del molde, para permitir que las proyecciones se retiren del revestimiento posteriormente formado sin dañar el revestimiento. Adecuadamente, las proyecciones 4 puede ser cónicas, siendo más estrechas en el extremo remoto de la pared interior de la cavidad del molde.

En la Fig. 1 el molde 2 se muestra en una configuración abierta, con una pieza 2A del molde fija debajo, y el núcleo 1 de comprimido descansando sobre la proyección. En la Fig. 2 el molde 2 se ha cerrado, de modo que la proyección 4 de la pieza 2B superior del molde haya entrado en contacto con el núcleo 1 de comprimido.

En la Fig. 3 un material 6 de revestimiento fundido se ha inyectado en la cavidad 3 a través de la compuerta 5 de inyección situada en un punto conveniente sobre la pieza 2A fija del molde 2. Después de enfriar, las dos piezas 2A y 2B del molde se abren y el dispositivo 7 formado se expulsa.

El dispositivo 7 se muestra en sección transversal en una vista en planta respectivamente en las Fig. 4 y 5, y comprende el núcleo 1, envuelto por el revestimiento 6, a través del cual se extienden las dos aberturas 8 correspondientes a las posiciones respectivas de las dos proyecciones 4.

En la Fig. 6 se muestra en sección transversal una construcción preferida del molde 20. Este tiene dos piezas 20A, 20B correspondientes a las 2A, 2B del molde 2. Estas piezas 2A, 2B tienen proyecciones 24A, 24B internas correspondientes a las 4 del molde 2. Cada proyección 24A, 24B es de una conformación frustrocónica, más ancha en su base donde se encuentra con la superficie interior de la cavidad 23 del molde. La proyección 24A en la pieza 20A fija es recíprocamente móvil de forma resiliente en la dirección de las flechas, bajo la acción de desviación de un resorte (no mostrado) que tiene su extremo 24C fuera de la pieza 20A del molde, y la proyección 24A está montada deslizablemente en un canal 25 de guía que pasa a través de la pieza 20A de molde (el espacio en el canal 25 entre la pieza 24A y la pieza 20A de molde está exagerado por claridad). El montaje resiliente de la proyección 24A es tal que se mueve bajo una presión descendente de alrededor de $14,06 \text{ kg/cm}^2$ (200 psi) desde un núcleo de comprimido (no mostrado) que está soportado sobre la misma. Atravesando la proyección 24A hay un conducto 26 de vacío, a través del cual se puede aplicar un vacío parcial a tal núcleo de comprimido que descansa sobre la proyección 24A hacia abajo. Hay una compuerta 27 de inyección en la pieza 24A del molde fija inferior para la inyección de material de revestimiento fluido.

En referencia a la Fig. 7, una conformación 71 preferida del núcleo de comprimido se muestra en planta (Fig. 7 A) y en vista lateral (Fig. 7B). La conformación es generalmente cilíndrica, con una pieza 72 cilíndrica que tiene caras 73, 74 extremas convexas esféricamente abovedadas. En cada cara 73, 74 hay una indentación 75, 76 de un perfil que se ajusta cada uno al perfil frustrocónico convexo de las proyecciones 24A, 24B del molde 20. La pendiente de los lados cónicos de estas indentaciones es alrededor de 35° con relación al eje cilíndrico longitudinal del núcleo 71. El diámetro del reborde externo de cada indentación 75, 76 es alrededor de 70-75% del diámetro global de la conformación cilíndrica, y la profundidad en la dirección longitudinal es alrededor de 0,4 mm.

Ejemplos

Ejemplo 1

Los siguientes núcleos de comprimido se formaron por medios convencionales mezclando entre sí los ingredientes activos con excipientes y comprimiendo para formar el núcleo de comprimido. Estos ejemplos están destinados a ser ilustrativos en lugar de limitativos. El núcleo de comprimido a) representa un núcleo que es adecuado para la utilización en una formulación de liberación inmediata que consiste en 10% de ingrediente activo, 60% de celulosa microcristalina, 24% de lactosa, 5% de glicolato de almidón (desintegrante) y 1% de estearato magnésico (lubricante).

El comprimido b) representa un núcleo que es adecuado para la utilización en una formulación de liberación controlada que consiste en 10% de ingrediente activo, 40% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), 24% de lactosa, 20% de celulosa microcristalina, 5% de glicolato de almidón y 1% de estearato magnésico.

El material de revestimiento utilizado era un polietileno de baja densidad producido por Exxon Chemical. La clase era LD6008A natural. Este material demuestra un amplio intervalo de temperaturas de procesamiento (de 160 a 240°C) y tiene un índice de flujo en estado fundido de 20,5 g/10 min. Las condiciones de funcionamiento utilizadas eran 150°C y una presión de $28,13 \text{ kg/cm}^2$ (400 psi).

La máquina de moldeo por inyección utilizada era 35T Arburg.

Los núcleos de comprimido mostrados en las Fig. 1 a 5 y 7 tenían típicamente un diámetro de 8 mm. El revestimiento tenía un grosor, según se definía por el hueco en la cavidad entre el núcleo y la pared interna de la cavidad, de alrededor de 0,5 mm. Las aberturas 7 del revestimiento eran típicamente de conformación circular que tenía un diámetro de 1 mm, o alrededor de 6 mm utilizando la conformación del núcleo mostrada en la Fig. 7.

Se ha encontrado que estas condiciones de funcionamiento de moldeo por inyección no tenían un efecto adverso sobre el núcleo de comprimido, es decir, se mantenía la integridad mecánica.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un dispositivo (7) que comprende un núcleo (1) que incluye un agente farmacéuticamente activo cubierto por un revestimiento (6) externo que incluye una o más aberturas (8) que se comunican el exterior del dispositivo (7) con el núcleo (1), caracterizado porque el revestimiento (6) externo se aplica moldeando por inyección dicho revestimiento (6) alrededor de dicho núcleo (1) y porque el molde tiene una cavidad (3) en la que el núcleo (1) de comprimido se puede situar con un espacio alrededor de dicho núcleo (1) para definir la conformación y las dimensiones requeridas del revestimiento (6), con uno o más miembros (4) internos que se extienden desde la superficie interior de la cavidad (3) del molde hasta contactar con dicho núcleo (1) y para definir la conformación y la posición de dichas una o más aberturas (8).
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por;
inyectar un material moldeable fluido en dicha cavidad (3) del molde;
dejar que el material se endurezca para formar de ese modo el revestimiento (6) externo;
separar el dispositivo (7) formado de la cavidad (3) del molde.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se utiliza una presión de moldeo menor de 400-450 kg/cm².
4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque uno o más miembros (4) internos se montan resiliestamente a fin de que se puedan mover recíprocamente hacia dentro y hacia fuera con relación a la cavidad (3) del molde.
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el montaje resiliente del miembro (4) interno es tal que se aplique una presión resiliente de hasta 14 kg/cm² al núcleo (1) de comprimido, o que sea resiliestamente móvil bajo tal presión aplicada al mismo.
6. Un procedimiento según la reivindicación 1 a 5, caracterizado porque un miembro (4) interno se provee de un conducto (26) de vacío que pasa a su través hasta el exterior del molde, por el que se puede aplicar presión reducida a un núcleo (1) de comprimido en contacto con el miembro (4) para ayudar a retener el núcleo (1) en posición en el molde.
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el material del revestimiento (6) externo aplicado mediante moldeo por inyección es un material polimérico que exhibe un índice de flujo en estado fundido en el intervalo de 15 - 30 g/10 min.
8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el material del revestimiento (6) externo aplicado mediante moldeo por inyección es un material polimérico seleccionado de copolímeros de polimetacrilato, ceras y lípidos naturales, polímeros biodegradables en general, poli(acetato de vinilo), acetato, butirato y ftalato de celulosa, etileno-acetato de vinilo, hidroxipropilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, y siliconas.
9. Un troquel o molde adecuado para la utilización en el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por una cavidad (3) en la que el núcleo (1) de comprimido puede estar situado con un espacio alrededor de dicho núcleo (1) para definir la conformación y las dimensiones requeridas del revestimiento (6), con uno o más miembros (4) internos que se extienden desde la superficie interior de la cavidad (3) del molde hasta contactar con dicho núcleo (1) y para definir la conformación y la posición de dichas una o más aberturas (8) .
10. Un troquel o molde según la reivindicación 9, caracterizado por el cierre a lo largo de un eje horizontal.

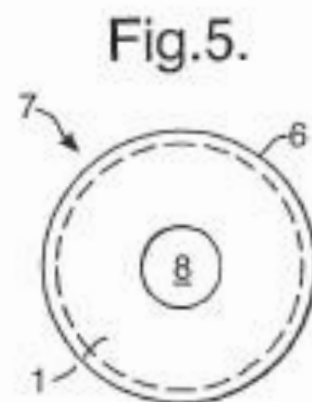
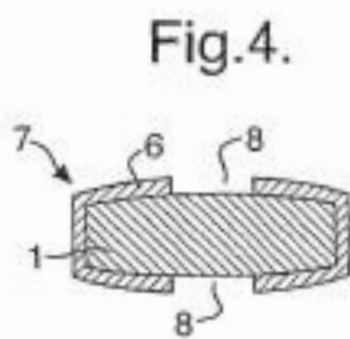
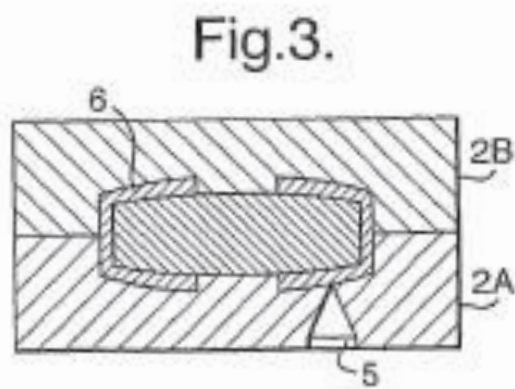
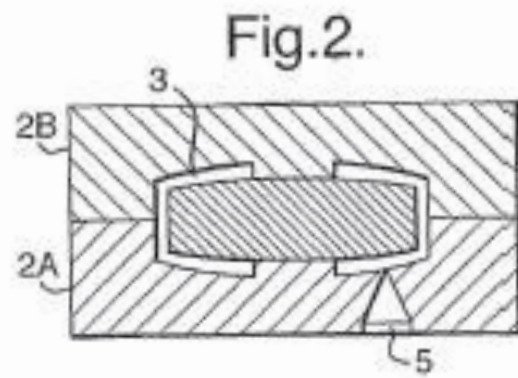
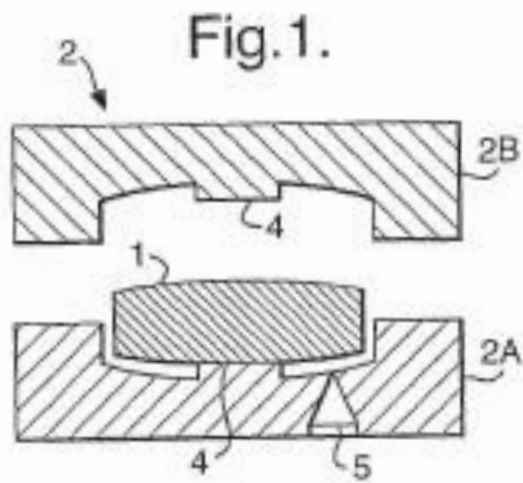


Fig.6.

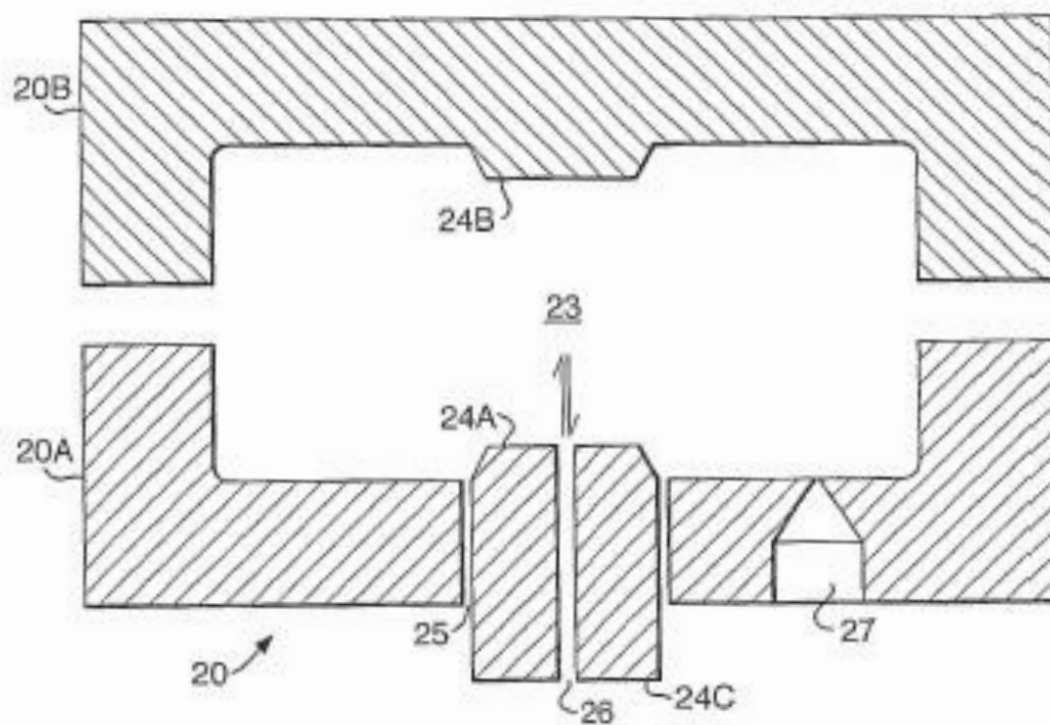


Fig.7.

