

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 828**

51 Int. Cl.:

A61J 3/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2006** **E 06707060 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013** **EP 1848394**

54 Título: **Obtención de formas de dosificación a partir de fusiones que contienen productos activos**

30 Prioridad:

17.02.2005 EP 05003457

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

05.03.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG
(100.0%)**

**Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE**

72 Inventor/es:

**ROSENBERG, JÖRG;
STEIGER, NORBERT;
HACH, HARALD y
BREITENBACH, JÖRG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 445 828 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).

DESCRIPCION

Obtención de formas de dosificación a partir de fusiones que contienen productos activos

Es objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de formas de dosificación a partir de una fusión que contiene productos activos.

5 En el caso de obtención de formas de dosificación a través de procedimientos de extrusión en fusión en combinación con un procedimiento de conformado, como el calandrado, un procedimiento en el que la fusión se moldea en la ranura entre dos cilindros de moldeo de rotación opuesta para dar la forma de dosificación deseada, es decisivo que la fusión no presente una adherencia a las herramientas de moldeo excesiva, ya que en caso contrario no se consigue un desmoldeo. Los conceptos cilindros de moldeo y calandrado se emplean como sinónimos a
10 continuación.

La WO 9707786 describe el empleo de lípidos como agente auxiliar en la obtención de formas farmacológicas sólidas según el procedimiento de extrusión por fusión. En este caso se añade a la mezcla de extrusión un 0,1 a un 10 % en peso de lípidos como agentes de desmoldeo.

15 La DE 4446467 describe un procedimiento para la obtención de comprimidos lenticulares mediante calandrado por fusión. En este documento se remite a que se pueden emplear cilindros de moldeo que están provistos de un agente de separación. Como agente de separación es apropiado, a modo de ejemplo, un esmalte de silicona.

La EP 0358105 describe un procedimiento para el moldeo de masas de extrusión. En este caso se emplean dos bandas elásticas con acanaladuras opuestas, que determinan la forma del comprimido.

20 La WO 9619963 describe un procedimiento para la obtención de comprimidos revestidos mediante calandrado por fusión, en el que la fusión que contiene productos activos se introduce entre dos láminas de material de revestimiento en los cilindros de moldeo por calandrado.

25 La SU 1824158 describe un dispositivo para el moldeo de masas de praliné viscoplásticas. El dispositivo comprende un embudo de carga con dos cámaras. Bajo el embudo de carga está dispuesto un cilindro de moldeo con células para el alojamiento y moldeo de la masa de praliné. El cilindro de moldeo está cubierto con una banda elástica. Bajo presión se impele en las células una primera masa procedente de la primera cámara, desviándose parcialmente la banda elástica. El cilindro de moldeo continúa rotando y a partir de la segunda cámara se impele una segunda masa en las células, desviándose al máximo la banda elástica. En la rotación subsiguiente se expulsa el comprimido de masa de praliné de las células debido a la elasticidad de la banda.

30 La JP 02 063699 A da a conocer un dispositivo de granulado a presión con dos cilindros de rotación opuesta y dos láminas elásticas, que descansan sobre los cilindros al menos en la zona de contacto de los mismos. En la superficie de los cilindros o las láminas están previstas acanaladuras. Entre los dos cilindros se comprime un polvo, y este adquiere la forma de las acanaladuras.

Ni la SU 1824158 ni la JP 02 063699A se refieren al moldeo de fusiones, es decir, de masas que son plásticas a temperatura elevada, solidifican en el enfriamiento.

35 La invención toma como base la tarea de indicar un procedimiento aplicable universalmente, que permita el moldeo de fusiones que contienen productos activos sin los problemas que se presentan en este caso, debidos a adherencia de la fusión a la herramienta de moldeo, o bien en la misma.

40 Es objeto de la presente invención un procedimiento en el que se juntan dos láminas separadoras en una zona definida, se introduce una fusión que contiene productos activos entre las láminas de separación, de modo que en al menos una de las láminas de separación se forma una bolsa para el alojamiento de una porción de fusión, y las láminas de separación se retiran para desmoldear la porción. Para que la porción de fusión solidifique suficientemente y se mantenga esencialmente la forma adoptada en el desmoldeo, la lámina de separación se pone en contacto con el lado opuesto a la fusión con un reductor de calor, convenientemente al menos en la zona de la bolsa. A través de la lámina de separación se extrae calor de la fusión, y la fusión solidifica. Además se reduce la
45 carga térmica de la lámina de separación y se aumenta su duración.

La fusión entrante presenta habitualmente una temperatura de más de 70°C, en la mayor parte de los casos más de 80°C, por ejemplo 80 a 180°C. En general se mantiene una diferencia de temperatura entre la fusión a introducir y el reductor de calor de al menos 30°C, en especial al menos 40°C, de modo especialmente preferente al menos 50°C.

50 En una forma de ejecución preferente se sitúan las láminas separadoras en la ranura de dos cilindros de moldeo de rotación opuesta, de los cuales al menos uno presenta una acanaladura en la que se puede comprimir la lámina de

separación para la formación de bolsas. De modo especialmente preferente, ambos cilindros de moldeo presentan en su superficie acanaladuras opuestas, en las que las láminas de separación se pueden comprimir para la formación de bolsas.

- 5 En el proceso de conformado, la lámina de separación se conforma a través de la fusión introducida entre los cilindros de moldeo en el espacio en forma de cubeta, y se prensa en las superficies de las acanaladuras. En este caso, la lámina de separación impide un contacto directo de la fusión con la superficie de cilindros, de modo que se puede excluir cualquier tipo de adherencia/adhesión de la fusión a la superficie del cilindro.

- 10 Los cilindros de moldeo actúan además como reductores de calor y con este fin están elaborados a partir de un material convenientemente termoconductor, preferentemente un metal, como acero refinado o aleaciones de metales no ferrosos. La descarga de calor se puede efectuar de manera pasiva mediante emisión de calor de los cilindros de moldeo al entorno, o mediante enfriamiento activo de los cilindros de moldeo, por ejemplo mediante circulación de un agente refrigerante mediante perforaciones en el interior de los cilindros de moldeo. Solo si la lámina de separación se comprime completamente en la acanaladura del cilindro de moldeo, y la bolsa formada está completamente cargada con fusión, la lámina de separación toca la superficie del cilindro de moldeo. Solo entonces comienza un enfriamiento notable y una solidificación de la fusión. Una solidificación prematura, que podría conducir a un relleno completo de las acanaladuras con fusión se evita en gran medida. De este modo se obtienen piezas moldeadas que son muy homogéneas respecto a su forma y a su masa.
- 15

El grosor de las láminas de separación empleadas se sitúa en general en el intervalo de 0,05 a 1,6 mm, preferentemente 0,1 a 1 mm, y de modo especialmente preferente 0,1 a 0,5 mm.

- 20 En una forma de ejecución preferente, las láminas de separación están constituidas por un material conformable de manera elástica, ya que en este caso, debido a la descompresión de la lámina de separación, al abandonar la ranura entre cilindros se produce una fuerza que expelle la pieza moldeada de la cavidad, es decir, expulsa prácticamente la pieza moldeada.

- 25 Si la fusión solidifica lentamente, y en este caso es aún muy blanda y plástica al abandonar los cilindros, se puede llegar a una tensión que aparece en el caso de empleo de láminas de separación elásticas para dar una deformación indeseable de las piezas moldeadas. En este caso es preferente el empleo de láminas de separación con elasticidad reducida, o bien despreciable. La formación de las bolsas en las láminas de separación se puede favorecer mediante un reblandecimiento despreciable de las láminas a las temperaturas en la ranura entre cilindros. El punto de reblandecimiento se puede ajustar mediante el contenido en plastificantes en las láminas de separación.

- 30 Si las láminas están constituidas por un elastómero, éstas poseen una resistencia a la tracción, medida según DIN EN ISO 527-1, en la zona de 3 a 40 MPa, preferentemente 7 a 30 MPa. El alargamiento de rotura según DIN EN ISO 527-1 se sitúa en al menos un 200 %, preferentemente en al menos un 400 %.

- 35 Naturalmente, también es posible seleccionar para el procedimiento dos láminas de separación constituidas por diferente material y/o de diferente grosor y/o diferente contenido en plastificante. No obstante, por regla general son preferentes dos láminas de separación idénticas.

Las láminas de separación se pueden conducir a través de la ranura entre cilindros, desenrollándose la lámina de un rodillo, y enrollándose en un segundo rodillo tras guía a través de la ranura entre cilindros. Para la limpieza de las láminas de restos de fusión, la lámina de separación se puede conducir tras el cilindro a través de un extractor o un baño de limpieza.

- 40 En una forma de ejecución preferente, las láminas de separación están cerradas en cada caso para dar una banda sin fin, que posibilita un control de proceso continuo.

En este caso, como banda sin fin, la lámina de separación puede descansar en la superficie de la camisa de cilindros de moldeo en los perímetros de las acanaladuras de cilindros de moldeo.

- 45 Una variante del procedimiento consiste en conducir una o ambas láminas de separación fuera de la ranura entre cilindros, a distancia de los cilindros de moldeo, y llevar las mismas a la ranura, por ejemplo, a través de cilindros guía. Los tornillos de sujeción aplicados en los cilindros guía permiten además un ajuste exacto del grosor de la lámina en la ranura de calandrado en el caso de empleo de bandas elásticas, y con ello una influencia selectiva sobre la fuerza de expulsión con la que los cuerpos moldeados se expelen de las cavidades de los cilindros de moldeo.

- 50 La invención se refiere además a un dispositivo con una unidad de mezcla y plastificado para la formación de una fusión que contiene productos activos, y agentes de conformado que están constituidos por dos cilindros de moldeo, que presentan al menos una acanaladura para el alojamiento de una fusión que contiene productos activos. El

dispositivo se distingue porque la acanaladura comprende una lámina de separación, que se puede transformar de manera reversible de una posición de reposo a una posición desviada mediante introducción de la fusión que contiene productos activos en la acanaladura.

5 El material de las láminas de separación se puede seleccionar a partir a partir de elastómeros y/o polímeros termoplásticos insolubles en agua.

10 Encuentran empleo elastómeros, como elastómeros de silicona, caucho de acrilato, caucho de poliésteruretano, caucho de butilo bromado, polibutadieno, caucho de butilo clorado, polietileno clorado, homo/copolímeros de epiclorhidrina, policloropropeno, polietileno sulfurado, caucho de etileno-acrilato, terpolímero de etileno-propileno, copolímero de etileno-propileno, caucho de poliéter-uretano, copolímero de etileno-acetato de vinilo, caucho fluorado, caucho de silicona fluorada, caucho de nitrilo hidrogenado, caucho de butilo, dimetilpolisiloxano, caucho de nitrilo (con contenido en ACN reducido), caucho natural, tioplástico, polifluorofosfacenos, polinorbornenos, caucho de estireno-butadieno, y cauchos de nitrilo que contienen grupos carboxi, o mezclas de los mismos.

15 Son preferentes elastómeros que son aceptados como materiales en contacto con los productos en procesos de obtención farmacéuticos, por ejemplo siliconas. Estos materiales de silicona se pueden obtener mediante reticulado por adición, reticulado por condensación o reticulado a través de radicales. Otros materiales preferentes son caucho natural y caucho sintético, siendo especialmente preferente caucho natural.

Los materiales de las láminas de separación preferentes presentan una o varias, preferentemente varias de las presentes propiedades.

Caucho natural

Propiedad	Unidad	preferentemente	de modo especialmente preferente
Dureza	Shore A	35-90	45-75
Resistencia al desgarro	[N/mm ²]	15-30	15-30
Alargamiento de desgarro	[%]	100-900	200-900
Resistencia al desgarro progresivo	[N/mm]	≥ 3,2	

20

Caucho sintético

Propiedad	Unidad	preferentemente	de modo especialmente preferente
Dureza	Shore A	35-95	45-75
Resistencia al desgarro	[N/mm ²]	6-50	8-50
Alargamiento de desgarro	[%]	100-800	200-800
Resistencia al desgarro progresivo	[N/mm]	≥ 25	

Siliconas

Propiedad	Unidad	preferentemente	de modo especialmente preferente
Dureza	Shore A	5-80	45-75
Resistencia al desgarro	[N/mm ²]	2,4-9,5	6-9,5
Alargamiento de desgarro	[%]	100-600	200-600
Resistencia al desgarro progresivo	[N/mm]	4,4-52,5	

En el caso de termoplásticos insolubles en agua son empleables: poliolefinas y derivados, o bien copolímeros de olefina (por ejemplo polietileno, polipropileno, poliisobutileno, poli-4-metil-penteno, así como copolímeros de acetato de vinilo, alcohol vinílico, acrílico-metacrílico), polímeros vinílicos (por ejemplo poliestireno y terpolímeros y polímeros en bloques de poliestireno, por ejemplo copolímeros de estireno, acrilonitrilo y butadieno, cloruro de polivinilo, y copolímeros, por ejemplo copolímeros de cloruro de vinilo y acetato de vinilo, metacrilato o acrilonitrilo), acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, polivinilmetiléter, polímeros fluorados, como politetrafluoretileno, fluoruro de polivinildieno, fluoruro de polivinilo, poliacrilatos y polimetacrilatos, como por ejemplo poliacrilonitrilo, metacrilato de polimetilo, homo- y copolímeros de polioximetileno, poliamidas y copolímeros de poliamida, policarbonatos y copolímeros de policarbonato, tereftalatos de polietileno, polisulfonas y poliarilsulfonas, poliariletercetonas, poliimidas, poliuretanos. Los citados polímeros termoplásticos se pueden presentar, en caso dado, también en mezclas (mezclas de polímero). Es condición para el empleo que la fusión que contiene productos activos no se adhiera a la lámina termoplástica no se una sólidamente a la misma.

Por consiguiente, son preferentes los polímeros termoplásticos cuyo punto de reblandecimiento se sitúa por encima de la temperatura de la fusión que contiene productos activos, cuando entra en la ranura de calandrado. También en este caso es preferente conducir la lámina como banda continua a través de la ranura de calandrado, ya que de este modo no se produce un desecho de lámina.

Mediante selección de láminas perfiladas, por ejemplo láminas de burbujas, se puede además modificar adicionalmente la geometría de formas de dosificación. También es posible una lámina que contiene en su superficie estructuras que rellenan en cada caso una parte de las acanaladuras de los cilindros de moldeo, y conducir de este modo a modificaciones selectivas de la geometría de las formas de dosificación.

La obtención de las formas de dosificación se efectúa partiendo de una mezcla que contiene uno o varios productos activos farmacéuticos, así como una o varias sustancias auxiliares, y que se vuelve pastosa a viscosa, y por lo tanto extrusionable, mediante fusión o reblandecimiento de al menos un componente.

Estas son en especial mezclas que contienen polímeros aceptables desde el punto de vista farmacológico, a modo de ejemplo homopolímeros y copolímeros de N-vinillactamas, en especial homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, o propionato de vinilo, ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en especial metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en especial hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en especial hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos de celulosa o succinatos, en especial acetatotereftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, óxidos de polialquileo de peso molecular elevado, como óxido de polietileno y óxido de polipropileno, y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, poliacrilatos y polimetacrilatos, como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/2-metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(hidroxialquilacrilatos), poli(hidroxialquilmetacrilatos), poliacrilamidas, polímeros de acetato de vinilo, como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (también denominado alcohol polivinílico parcialmente saponificado), alcohol polivinílico, oligo- y polisacáridos, como carragenanos, galactomananos y xantanos, o mezclas de uno o varios de los mismos.

De estos son especialmente preferente homo- y copolímeros de vinilpirrolidona, por ejemplo polivinilpirrolidona con valores de K según Fikentscher de 12 a 100, preferentemente 17 a 30, o copolímeros de un 30 a un 70 % en peso de N-vinilpirrolidona (VP) y un 70 a un 30 % en peso de acetato de vinilo (VA), como por ejemplo un copolímero constituido por un 60 % en peso de VP y un 40 % en peso de VA.

Naturalmente, también se pueden emplear mezclas de los citados polímeros.

En el sentido de la invención se entiende por productos activos cualquier sustancia con una acción fisiológica deseable sobre el cuerpo humano o animal. En especial se trata de productos activos farmacéuticos. La cantidad de producto activo por unidad de dosificación puede variar en amplios límites. Por regla general se selecciona de modo que sea suficiente para la consecución de la acción deseada. También se pueden emplear combinaciones de productos activos. Productos activos en el sentido de la invención son también vitaminas y sustancias minerales. A las vitaminas pertenecen las vitaminas del grupo A, del grupo B, bajo las cuales se entiende, además de B₁, B₂, B₆ y B₁₂, así como ácido nicotínico y nicotinamida, también compuestos con propiedades de vitamina B, como por ejemplo adenina, colina, ácido pantoténico, biotina, ácido adenilico, ácido fólico, ácido orótico, ácido pangámico, carnitina, ácido p-aminobenzoico, mio-inosita y ácido lipónico, así como vitamina C, vitaminas del grupo D, grupo E, grupo F, grupo H, grupo I y J, grupo K y grupo P. A los productos activos en el sentido de la invención pertenecen también productos terapéuticos peptídicos y proteínas. A los agentes fitosanitarios pertenecen, por ejemplo, vinclozolina, epoxiconazol y quinmerac.

El procedimiento según la invención es apropiado, a modo de ejemplo, para la elaboración de los siguientes productos activos:

acebutolol, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, aciclovir, albrazalam, alfacalcidol, alantoína, alopurina, ambroxol, ampicilina, amilorida, ácido aminoacético, amiodaron, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, ampicilina, ácido ascórbico, aspartamo, astemizol, atenolo, beclometasona, benserazida, hidrocloreto de benzalconio, benzocaína, ácido benzoico, betametasona, bezafibrato, biotina, biperideno, bisoprolol, bromazepam, bromhexina, bromocriptina, budesonida, bufexamac, buflomedil, buspirona, cafeína, alcanfor, captopril, carbamazepina, carbidopa, carboplatina, cefacloro, cefalexina, cefatroxil, cefixim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefuroxim, celedilina, cloranfenicol, clorhexidina, clorfeniramina, clortalidon, colina, ciclosporina, cilastatina, cimetidina, ciprofloxacina, cisapride, cisplatina, claritromicina, ácido clevulénico, clomibramina, clonazepam, clonidina, clotrimazol, codeína, colestiramina, ácido cromoglicínico, cianocobalamina, ciproterona, desogestrel, dexametasona, dexpantenol, dextrometorfan, dextropropoxifeno, diazepam, diclofenac, digoxina, dihidrocodeína, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, difenhidramina, dipiridamol, dipirone, disopiramide, domperidona, dopamina, doxiciclina, enalapril, efedrina, epinefrina, ergocalciferol, ergotamina, eritromicina, estradiol, etinilestradiol, etopósido, eucalyptus globulus, famotidina, felodipina, fenofibrato, ácido fenofibrínico, fenoterol, fentanilo, mononucleótido de flavina, fluconazol, flunarizina, fluoruracilo, fluoxetina, flurbiprofeno, furosemida, galopamil, gemfibrozil, gentamicina, ginkgo biloba, glibenclamida, glipizida, clozapina, glycirriza glabra, griseofulvina, guaifenesina, haloperidol, heparina, ácido hialurónico, hidroclorotiazida, hidrocodon, hidrocortisona, hidromorfona, hidróxido de ipratropio, ibuprofeno, imipenem, indometacina, insulina, iohexol, iopamidol, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, isotretinoína, itraconazol, cetotifeno, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolac, labatalona, lactulosa, lecitina, levocarnitina, levodopa, levoglutamida, levonorgestrel, levotiroxina, lidocaína, lipasa, lipramina, lisinopril, loperamida, lopinavir, lorazepam, lovastatina, medroxiprogesterona, mentol, metotrexato, metildopa, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, miconazol, midazolam, minociclina, minoxidil, misoprostol, morfina, mezclas, o bien combinaciones de multivitaminas, y sales minerales, N-metilefedrina, naftidofurilo, naproxeno, neomicina, nifedipina, nifedipina, nitrazepam, nitrendipina, nizatidina, noretisterona, norfloxacin, norgestrel, nortriptilina, nistatina, ofloxacina, omeprazol, ondansetron, pancreatina, pantenol, ácido pantoténico, paracetamol, penicilina G, penicilina V, fenobarbital, fenoxifilina, fenoximetilpenicilina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoina, piroxicam, polimixin B, povidona-yodo, pravastatina, prazepam, prazosina, prednisolona, prednison, promecriptina, propafenona, propanolol, proxifilina, pseudoefedrina, piridoxina, quinidina, ramipril, ranitidina, reserpina, retinol, riboflavina, rifampicina, ritonavir, rutósido, sacarina, salbutamol, salcatonina, ácido salicílico, simvastatina, somatropina, sotalol, espironolactona, sucralfato, sulbactam, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpirida, tamoxifeno, tegafur, teprenona, terazosina, terbutalina, terfenadina, tetraciclina, teofilina, tiamina, ticlopidina, timolol, ácido tranexámico, tretinoína, triamcinolon-acetonida, triamterem, trimetoprim, troxerutina, uracilo, ácido valproínico, vancomicina, verapamil, vitamina E, ácido volínico, zidovudina.

La masa puede contener además diversos productos auxiliares facultativos. Tales productos activos facultativos son:

plastificantes, como por ejemplo alcanoles con 7 a 30 átomos de carbono, etilenglicol, propilenglicol, glicerina, trimetilolpropano, trietilenglicol, butanodiol, pentanoles, como pentaeritritol y hexanoles, polialquilenglicoles, preferentemente con un peso molecular de 200 a 1000, como por ejemplo polietilenglicoles, polipropilenglicoles y polietilenpropilenglicoles, siliconas, carboxilatos aromáticos (por ejemplo ftalatos de dialquilo, trimelitato, benzoato, tereftalato) o dicarboxilatos alifáticos (por ejemplo ftalatos de dialquilo, sebacatos, azelatos, citratos y tartratos), ésteres de ácido graso, como monoacetato de glicerina, diacetato de glicerina o triacetato de glicerina, o dietilsulfosuccinato de sodio. La concentración de plastificantes, en tanto estén presentes, asciende en general a un 0,5 hasta un 30, preferentemente un 0,5 a un 10 % en peso, referido al peso total de polímero y plastificante. La cantidad de plastificante asciende a lo sumo ventajosamente a un 30 % en peso, referido al peso total de polímero y plastificante, para que en el ámbito de formas sólidas se formen formulaciones y formas de dosificación estables al almacenaje, que no muestren un flujo frío.

Alcoholes sacáricos, como sorbita, xilita, manita, maltitol; o derivados de alcoholes sacáricos, como isomalta o palatinosa hidrogenada condensada, como se describen en la DE 102 62 005.

Solubilizadores, como ésteres de ácido graso de sorbitano, ésteres de ácidos grasos polialcoxilados, como por ejemplo glicéridos polialcoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitano polialcoxilados o ésteres de ácidos grasos de polialquilenglicoles; o éteres polialcoxilados de alcoholes grasos. Una cadena de ácidos grasos en estos compuestos comprende por regla general 8 a 22 átomos de carbono. Los bloques de óxido de polialquilenos comprenden por molécula un promedio de 4 a 50 unidades óxido de alquilenos, preferentemente unidades óxido de etileno.

Esteres de ácidos grasos de sorbitano apropiados son monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano o monooleato de sorbitano.

Esteres de ácidos grasos de sorbitano polialcoxilados apropiados son, a modo de ejemplo, monolaurato de polioxietilen(20)sorbitano, monopalmitato de polioxietilen(20)sorbitano, monoestearato de polioxietilen(20)sorbitano, monooleato de polioxietilen(20)sorbitano, triestearato de polioxietilen(20)sorbitano, trioleato de polioxietilen(20)sorbitano, monoestearato de polioxietilen(4)sorbitano, monolaurato de polioxietilen(4)sorbitano o monooleato de polioxietilen(4)sorbitano.

Se obtienen glicéridos polialcoxilados apropiados, por ejemplo, mediante alcoxilación de glicéridos naturales o hidrogenados, o bien mediante transesterificación de glicéridos naturales o hidrogenados con polialquilenglicoles. Son ejemplos habituales en el comercio ricinoleato-35 de polioxietilenglicerol, trihidroxiestearato-40 de polioxietilenglicerol (Cremophore RH40 BASF AG), así como glicéridos polialcoxilados, como se pueden adquirir bajo los nombres comerciales Gelucire® y Labrafil® de Gattefosse, por ejemplo Gelucire® 44/14 (lauroil-macrogol-32-glicéridos, obtenidos mediante transesterificación de aceite de palmiste hidrogenado con PEG 1500), Gelucire®50/13 (estearoil-macrogol-32-glicéridos, obtenidos mediante transesterificación de aceite de palma hidrogenado con PEG 1500) o Labrafil M1944 CS (oleoil-macrogol-6-glicéridos, obtenidos mediante transesterificación de aceite de huesos de albaricoque con PEG 300).

Un éster de ácido graso de polialquilenglicoles apropiado es, por ejemplo, ácido PEG-660-hidroxiesteárico (poliglicoléster de ácido 12-hidroxiesteárico (70 % en moles) con un 30 % en moles de etilenglicol).

Eteres polialcoxilados de alcoholes grasos apropiados son, por ejemplo, macrogol-6-cetilesteariléter o macrogol-25-cetilesteariléter.

Los solubilizadores se emplean típicamente en una cantidad de un 0,1 a un 15 % en peso, preferentemente un 0,5 a un 10 % en peso, en la mezcla pulverulenta.

Agentes explosivos, como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada.

Agentes diluyentes, o bien cargas, como lactosa, celulosa, silicatos o ácido silícico, agentes engrasantes, como estearato de magnesio y calcio, estearilfumarato sódico, colorantes, como colorantes azoicos, pigmentos orgánicos o inorgánicos, o colorantes de origen natural, estabilizadores, como antioxidantes, fotoestabilizadores, agentes para la degradación de hidróperóxido, capturadores de radicales, estabilizadores contra el ataque microbiano.

Convenientemente se añaden los componentes, o una parte de los componentes de la fusión, a una mezcla pulverulenta antes del calentamiento. El mezclado de los componentes a la mezcla pulverulenta se efectúa en mezcladores habituales, como mezcladores de paletas, mezcladores vibratorios, o bien de caída libre, y similares.

El calentamiento de la mezcla pulverulenta se efectúa en una unidad de mezclado y plastificado habitual para este fin. Son especialmente apropiadas extrusoras o amasadoras calentables, como reactores mezcladores-amasadores (por ejemplo ORP, CRP, AP, DTB de la firma List o Reactotherm de la firma Krauss-Maffei, o co-amasadoras de la firma Buss), amasadoras de doble molde (mezcladoras de cubeta) y amasadoras de émbolo (mezcladoras internas) o sistemas rotor/estator (por ejemplo Dispax de la firma IKA). El tiempo de residencia de la masa en la extrusora asciende preferentemente a menos de 5 minutos, en especial menos de 3 minutos.

Como extrusora se pueden emplear máquinas monohusillo, máquinas de husillos engranados, o también extrusoras de varios árboles, en especial extrusoras de husillo doble, de giro en el mismo sentido o en sentido opuesto, y en caso dado con discos amasadores. Son especialmente preferentes extrusoras de husillo doble de giro en el mismo sentido.

La carga de la extrusora, o bien amasadora, se efectúa continua o discontinuamente de modo habitual según su concepción. La mezcla pulverulenta se introduce preferentemente en alimentación libre, por ejemplo a través de una pesada de dosificación diferencial.

Es preferente el empleo de amasadoras, o bien extrusoras de funcionamiento continuo. En este caso se introduce la mezcla pulverulenta de polímero y de producto activo en un extremo de entrada en una carcasa de extrusora longitudinal; se calienta la mezcla para obtener una fusión; se mueve la fusión a través de la carcasa de la extrusora a un extremo de salida de la carcasa de la extrusora; y se genera una contrapresión suficiente en la carcasa de la extrusora para que la fusión salga de un extremo de descarga de la carcasa de la extrusora como un producto de extrusión cohesivo.

La masa obtenida se somete a continuación a un conformado según la invención. En este caso se puede generar una pluralidad de formas, según herramienta y tipo de moldeo.

Bajo ciertas circunstancias, estas formas se pueden molturar también para dar polvo, y prensar a continuación de modo habitual para dar comprimidos. En este caso se pueden emplear concomitantemente agentes auxiliares de tableteo, como ácido silícico coloidal, hidrogenofosfato de calcio, lactosa, celulosa microcristalina, almidón o estearato de magnesio.

Los cilindros de moldeo empleables en el ámbito de la invención para el conformado de la fusión se pueden enfriar o calentar de modo conocido en sí, y de este modo se puede ajustar la temperatura superficial de cilindros de moldeo óptima para el respectivo proceso de elaboración.

La invención se explica más detalladamente por medio de las figuras 1 y 2 y mediante los siguientes ejemplos.

La figura 1a muestra un dispositivo 1 apropiado para la puesta en práctica del procedimiento según la invención, con cilindros de moldeo que rotan en sentido opuesto 2 y 3. Los cilindros de moldeo 2 y 3 presentan en su superficie acanaladuras 4 y 5. En la superficie de la camisa de los cilindros de moldeo 2 y 3 descansa una lámina de separación 7. En el caso de introducción de una fusión que contiene productos activos 6 entre los cilindros de moldeo 2 y 3 se impele la lámina de separación 7 en la ranura de cilindros en las acanaladuras 4 y 5. Después de abandonar la ranura de cilindros se desmoldean las porciones de fusión 6.

La figura 1b es un corte ampliado de la ranura entre los cilindros de moldeo 2 y 3 de la figura 1a, y muestra la lámina de separación 7 en una posición de reposo 8, o bien en su posición desviada 9.

La figura 2 muestra otro dispositivo 1 apropiado para la puesta en práctica del procedimiento, con cilindros de moldeo que rotan en sentido opuesto 2 y 3. Los cilindros de moldeo 2 y 3 presentan en su superficie acanaladuras 4 y 5. Los rodillos guía orientables permiten conducir las láminas de separación 7 a distancia de los cilindros de moldeo 2 y 3 fuera de la ranura de cilindros. Tornillos de ajuste 11 y 12 aplicados en los rodillos guía 10 (no representados en la figura 2) permiten variar la distancia de los rodillos guía 10, y ajustar con ello la tensión de la lámina de separación 7, en el caso de empleo de bandas elásticas un ajuste exacto del grosor de la lámina de separación 7 en la ranura de cilindros.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se extrusionó una mezcla que contenía un 50 % en peso de hidrocloreuro de verapamil, un 32 % en peso de hidroxipropilcelulosa (Klucel EF, Aqualon), y un 18 % en peso de hidroxipropil-metilcelulosa (Methocel K4M; Colorcon) en una extrusora de husillo doble de giro en el mismo sentido, a un índice de revoluciones de husillo de 80 rpm y una temperatura de producto de fusión de 110-120°C para dar una fusión de producto de extrusión homogénea. Directamente tras salida de la cabeza de la extrusora, la fusión se sitúa entre un par de cilindros de moldeo de giro en sentido opuesto, presentando los cilindros de moldeo en su superficie acanaladuras con cuya ayuda se pueden moldear directamente comprimidos en la ranura de cilindros a partir de la fusión. Los cilindros de moldeo estaban revestidos de una lámina de elastómero en forma de anillo, que se había cortado de la zona del puño de un guante de goma (firma Duo-Nit, Material: Latex-Mix, grosor de lámina: 0,4 mm). Este anillo de elastómero, en estado no extendido, tenía un diámetro ligeramente más reducido que los cilindros de moldeo, y por lo tanto, en estado ligeramente extendido, estaba fijado sobre la superficie de los cilindros de moldeo. A una temperatura de cilindro de moldeo de 10°C, con este procedimiento se pudo obtener directamente comprimidos oblongos de aproximadamente 1000 mg de peso. No se produjo ningún tipo de problema con el pegado de la fusión en las cavidades de los cilindros de moldeo.

Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)

La puesta en práctica se efectuó como en el ejemplo 1, pero sin empleo de la lámina de elastómero que se encuentra en los cilindros. La fusión se pegó demasiado fuertemente sobre las superficies de cilindros de calandrado, es decir, no se logró un desmoldeo de los comprimidos.

5 **Ejemplo 3**

La puesta en práctica se efectuó como se indica en el ejemplo 1, pero con una mezcla constituida por un 50 % en peso de hidrocloreto de verapamil, un 40 % en peso de hidroxipropilcelulosa (Klucel EF, Aqualon), y un 10 % en peso de hidroxipropil-metilcelulosa (Methocel K100M; Colorcon). El calandrado se efectuó con un anillo de elastómero (lámina de elastómero de la zona del puño de un guante de goma, firma Berner, guante de goma citostático BI-4021, material: látex natural, grosor de lámina: 0,26 mm). No se produjo ningún tipo de problema con el pegado de la fusión en las cavidades de los cilindros de moldeo.

Ejemplo 4 (ejemplo comparativo)

La puesta en práctica se efectuó como en el ejemplo 3, pero sin empleo de la lámina de elastómero que se encuentra en los cilindros. La fusión se pegó demasiado fuertemente sobre las superficies de cilindros de calandrado, es decir, no se logró un desmoldeo de los comprimidos.

Ejemplo 5

La puesta en práctica se efectuó como se indica en el ejemplo 1, pero con una mezcla constituida por un 55 % en peso de hidroxipropilcelulosa (Klucel EF, Aqualon), y un 45 % en peso de manita (firma Merck). El calandrado se efectuó con un anillo de elastómero (lámina de elastómero de la zona del puño de un guante de goma; firma Reichelt Chemie-Technik, Thomastat-HSR-2020 15 MIL black gloves, Material: plástico suave, grosor de lámina: 0,15 mm). No se produjo ningún tipo de problema con el pegado de la fusión en las cavidades de los cilindros de moldeo.

Ejemplo 6 (ejemplo comparativo)

La puesta en práctica se efectuó como en el ejemplo 5, pero sin empleo de la lámina de elastómero que se encuentra en los cilindros. La fusión se pegó demasiado fuertemente sobre las superficies de cilindros de calandrado, es decir, no se logró un desmoldeo de los comprimidos.

Ejemplo 7

Se extrusionó una mezcla que contenía un 40 % en peso de ibuprofeno, un 20 % en peso de carbonato sódico, un 10,2 % en peso de isomaltol (Isomalt F), un 23,8 % en peso de polivinilpirrolidona (Kollidon K30, BASF), un 5 % en peso de polivinilpirrolidona reticulada transversalmente (Kollidon CI, BASF), un 1 % en peso de Aerosil 200, en una extrusora de husillo doble de giro en el mismo sentido, a un índice de revoluciones de husillo de 100 rpm y una temperatura de producto de fusión de 120-130°C para dar una fusión de producto de extrusión homogénea. Directamente tras salida de la cabeza de la extrusora, la fusión se sitúa entre un par de cilindros de moldeo de giro en sentido opuesto, presentando los cilindros de moldeo en su superficie acanaladuras con cuya ayuda se pueden moldear directamente comprimidos en la ranura de cilindros a partir de la fusión. En el caso de empleo de la lámina de elastómero indicada en el ejemplo 1 se pudo desmoldear convenientemente los comprimidos. No se produjo ningún tipo de problema con el pegado de la fusión en las cavidades de los cilindros de moldeo.

Ejemplo 8 (ejemplo comparativo)

La puesta en práctica se efectuó como en el ejemplo 7, pero sin empleo de la lámina de elastómero que se encuentra en los cilindros. La fusión se pegó demasiado fuertemente sobre las superficies de cilindros de calandrado, es decir, no se logró un desmoldeo de los comprimidos.

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para la obtención de formas de dosificación, en el que
 - i. se juntan dos láminas separadoras en una zona definida,
 - 5 ii. se introduce una fusión que contiene productos activos entre las láminas de separación, de modo que en al menos una de las láminas de separación se forma una bolsa para el alojamiento de una porción de fusión, la lámina de separación se pone en contacto con un reductor de calor en la zona de la bolsa con el lado opuesto a la fusión, y
 - iii. las láminas de separación se retiran para desmoldear la porción.
- 10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se mantiene una diferencia de temperaturas entre la fusión a introducir y el reductor de calor de al menos 30°C.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que las láminas de separación se juntan en la ranura de dos cilindros de moldeo de rotación en sentido opuesto, que presentan en su superficie concavidades enfrentadas, en las que se pueden impeler las láminas separadoras para la formación de bolsas.
- 15 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las láminas de separación están cerradas respectivamente para dar una banda sin fin.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, en el que las láminas de separación descansan en los perímetros de las concavidades en los cilindros de moldeo.
- 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las láminas de separación presentan un grosor de 0,05 a 1,6 mm.
- 20 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que las láminas de separación son deformables elásticamente.
- 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, en el que las láminas de separación presentan una resistencia a la tracción según DIN EN ISO 527-1 de 3 a 40 MPa.
- 25 9.- Procedimiento según la reivindicación 7 u 8, en el que las láminas de separación están constituidas por caucho natural, caucho sintético o elastómeros de silicona.
- 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la lámina de separación está constituida por un polímero termoplástico insoluble en agua.
- 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos una de las láminas de separación presenta una superficie estructurada.
- 30 12.- Dispositivo para la obtención de formas de dosificación con una unidad de mezclado y plastificado para la formación de una fusión que contiene productos activos y agentes de conformado (1), constituida por dos cilindros de moldeo (2) y (3), que presentan al menos una concavidad (4), (5) para el alojamiento de la fusión que contiene productos activos (6), comprendiendo la concavidad (4), (5) una lámina de separación (7), que es transformable de manera reversible de una posición de reposo (8) a una posición desviada (9) mediante introducción de la fusión que
- 35 contiene productos activos en la concavidad, caracterizado porque los cilindros de moldeo están configurados como reductores de calor.
- 13.- Dispositivo según la reivindicación 12, caracterizado porque la lámina de separación (7) en la posición desviada está adaptada a la forma de la concavidad (4), (5).
- 40 14.- Dispositivo según una de las reivindicaciones 12 o 13, caracterizado porque la lámina de separación (7) es deformable elásticamente.
- 15.- Dispositivo según una de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque los agentes de conformado (1) comprenden dos cilindros de moldeo de rotación en sentido opuesto (2), (3), presentando al menos uno de los cilindros de moldeo en su superficie concavidades (4) para el alojamiento de la fusión que contiene productos activos.

16.- Dispositivo según la reivindicación 15, caracterizado porque ambos cilindros de moldeo (2), (3) presentan en sus superficies concavidades opuestas (4), (5).

17.- Dispositivo según la reivindicación 16, caracterizado porque las láminas de separación (7) están cerradas respectivamente para dar una banda sin fin.

5 18.- Dispositivo según la reivindicación 17, caracterizado porque cada cilindro de moldeo (2), (3) está rodeado de una lámina de separación (7).

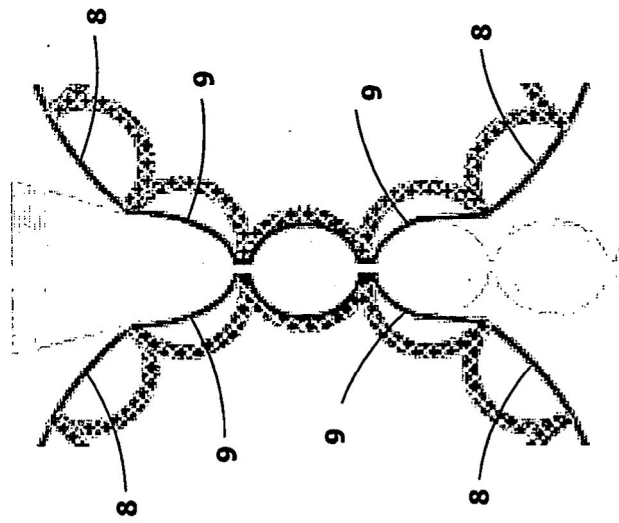


Fig. 1b

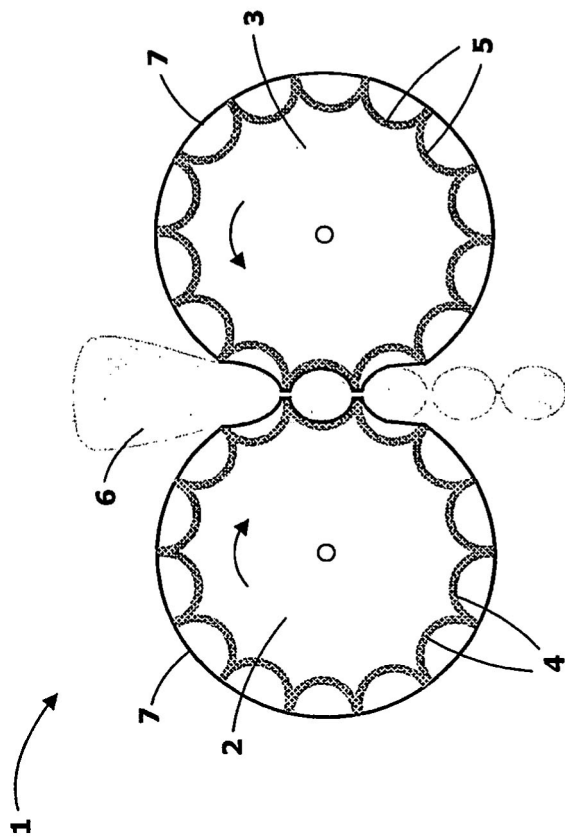


Fig. 1a

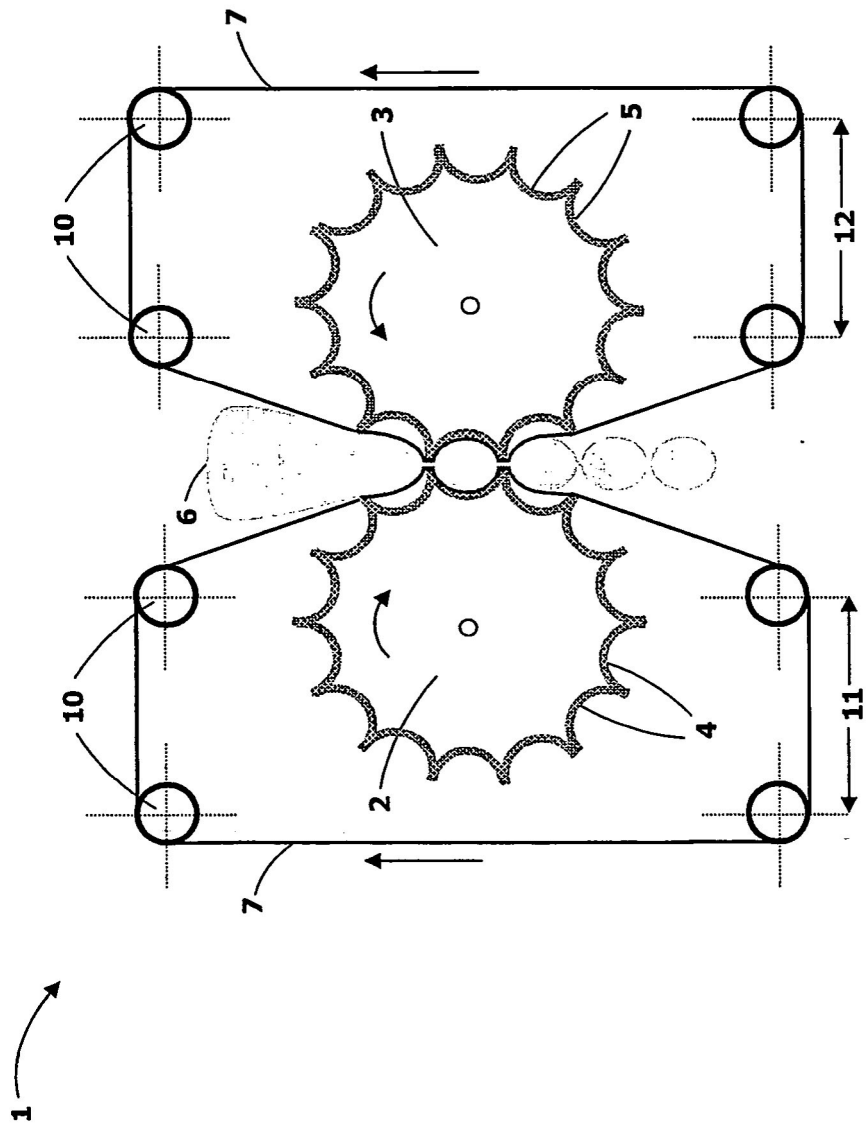


Fig. 2