

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 733**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2005 E 05748281 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 1748762**

54 Título: **Forma de dosificación obtenible a partir de una mezcla pulverulenta que comprende un pigmento inorgánico**

30 Prioridad:

28.05.2004 EP 04012791

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

02.04.2014

73 Titular/es:

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

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

72 Inventor/es:

**FASTNACHT, KATJA;
DEGENHARDT, MATTHIAS;
BERNDL, GUNTHER;
ROSENBERG, JÖRG y
BREITENBACH, JÖRG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 452 733 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

Forma de dosificación obtenible a partir de una mezcla pulverulenta que comprende un pigmento inorgánico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación sólida, que es obtenible a partir de una mezcla pulverulenta que comprende una combinación de ácido silícico altamente disperso y un pigmento inorgánico, y a un procedimiento para la obtención de la forma de dosificación.

10 La obtención de formas de dosificación sólidas mediante extrusión en fusión, es decir, un procedimiento en el que se extrusiona una fusión constituida por un agente aglutinante polímero y un producto activo, y se moldea la barra extrusionada para dar la forma farmacológica deseada, es conocida, véase, por ejemplo, la EP-A 240 904, la EP-A 240 906, la EP-A 337 256 y la EP-A 358 105. Este procedimiento permite la preparación de productos activos poco solubles en forma de disoluciones sólidas. En las disoluciones sólidas, el producto activo se presenta en forma disuelta molecularmente, y por lo tanto se puede reabsorber más fácilmente que el producto activo cristalino.

15 En la extrusión, los componentes de la fusión están expuestos brevemente a una carga térmica considerable, que puede conducir a una descomposición muy insignificante del agente aglutinante polímero y/o de otros componentes, y a una coloración del producto de extrusión. Si bien las coloraciones son inofensivas, éstas influyen negativamente sobre la apariencia óptica de las formas de dosificación obtenidas. Las coloraciones se cubren habitualmente mediante aplicación de un revestimiento pelculado sobre la forma de dosificación, por ejemplo mediante pulverizado de una disolución de un polímero filmógeno. No obstante, mediante el contacto con agua u otro disolvente en el pulverizado de la disolución de revestimiento se puede inducir una recristalización parcial de producto activo, con la consecuencia de que el comportamiento de liberación de la forma de dosificación se modifica de modo incontrolado.

20 En el caso de extrusión en fusión, habitualmente se carga una mezcla pulverulenta de agente aglutinante, de producto activo, y en caso dado otros componentes, en el embudo de carga de una amasadora o extrusora apropiada. Para una obtención sin problema y una dosificación volumétrica exacta y una dosificación volumétrica exacta es deseable un buen comportamiento de fluidez de la mezcla pulverulenta. No obstante, las mezclas pulverulentas tienden frecuentemente a la formación de puentes y a un comportamiento de fluidez poco uniforme, debido a la adhesión de partículas de agente aglutinante aisladas entre sí.

Zimmermann, I. et. al. informan sobre la influencia de diversos agentes auxiliares de fluidez sobre el comportamiento de fluidez de almidón de maíz en Powder Technology 139 (2004) 40-54.

30 La WO 98/20863 da a conocer un procedimiento para el revestimiento de un sustrato con los pasos: aplicación de un procedimiento para el revestimiento de un sustrato con los pasos: aplicación de un material de revestimiento activo sobre el sustrato bajo obtención de una capa de revestimiento activa, conteniendo el material de revestimiento activo material con actividad biológica, y pudiéndose eliminar la capa de revestimiento activa del sustrato. El material de revestimiento activo se puede emplear en forma de un material pulverulento, que puede estar compuesto, por ejemplo, por xilitol, HCl, TiO₂ y dióxido de silicio coloidal.

35 La WO 01/34121 da a conocer un procedimiento para la obtención de un preparado multicapa en forma de película, constituido por polímeros hidrófilos, que comprende, entre otros pasos, la obtención de una fusión de polímero. La fusión de polímero contiene productos activos, y en caso dado sustancias auxiliares o aditivos. Como sustancias auxiliares o aditivos se citan, por ejemplo, plastificantes, pigmentos, agentes que aceleran la descomposición, agentes humectantes, sustancias que fomentan la reabsorción o permeación, agentes estructurantes y modificadores de textura.

La DE 33 25 130 A1 da a conocer una composición farmacéutica para la aplicación sobre la piel, caracterizada por un contenido de un 5 a un 35 % de la masa total en ácidos grasos esenciales sobre un soporte macromolecular sólido apropiado; reguladores de difusión para los principios activos; estabilizadores para material sintético que sirve como soporte, y agente estabilizador para los ácidos grasos esenciales.

45 La WO 92/15285 describe formulaciones de depósito que contienen un almidón procesado. El almidón se procesa en una extrusora bajo condiciones de cizallamiento a temperaturas de 80 a 240°C. En este caso se pueden emplear concomitantemente cargas, como dióxido de titanio.

50 La US 5 427 614 da a conocer formulaciones de almidón para el moldeo por inyección, que contienen almidón, un agente deslizante, un agente de fluidez, un agente de texturizado, y agua. Como agente de texturizado se indican, por ejemplo, combinaciones de dióxido de silicio y dióxido de titanio. Las formulaciones de producto activo no contienen producto activo; no está prevista una aplicación de las formulaciones de almidón como formas de dosificación.

La invención toma como base la tarea de evitar los problemas de extrusión en fusión expuestos anteriormente. La invención toma como base en especial la tarea de poner a disposición una forma de dosificación obtenible mediante extrusión en fusión, que disponga de una liberación rápida de producto activo, una apariencia óptica agradable, sin el requisito de un revestimiento pelliculado, y que sea obtenible de modo eficiente.

5 Ahora se descubrió que el empleo concomitante de pigmentos inorgánicos en la mezcla pulverulenta conduce no sólo a un mejor comportamiento de fluidez de la mezcla pulverulenta, y con ello a un mejor comportamiento de carga en el embudo de relleno. Sorprendentemente, el empleo concomitante de pigmentos inorgánicos ocasiona también una liberación más rápida de producto activo a partir de las formas de dosificación obtenidas, y concede a las formas de dosificación una apariencia óptica agradable, también sin revestimiento pelliculado adicional.

10 Es objeto de la presente invención una forma de dosificación sólida con una matriz con al menos un producto activo disperso en la matriz de manera homogénea, que es obtenible mediante fusión de una mezcla pulverulenta, conteniendo la mezcla pulverulenta al menos un agente aglutinante termoplástico, una combinación de ácido silícico altamente disperso y al menos un pigmento inorgánico, y además al menos un solubilizador, que es seleccionado entre ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos polialcoxilados, o éteres polialcoxilados de alcoholes grasos.

En la forma de dosificación según la invención, el producto activo se presenta preferentemente en forma amorfa en lo esencial, identificable en la ausencia de máximos de difracción en el espectro de difracción de rayos X, que se pueden asignar al producto activo cristalino. El producto activo en la matriz se presenta de modo especialmente preferente en forma de una disolución sólida.

20 La mezcla pulverulenta para la obtención de formas de dosificación preferentes comprende:

un 1,0 a un 30 % en peso (preferentemente un 2,5 a un 20 % en peso) de producto activo,

un 0 a un 20 % en peso (preferentemente un 0,1 a un 15 % en peso) de solubilizador,

un 0,5 a un 2,0 % en peso (preferentemente un 0,8 a un 1,5 % en peso) de ácido silícico altamente disperso,

25 un 0,8 a un 5,0 % en peso (preferentemente un 1,0 a un 4,0 % en peso) de pigmento inorgánico, y un 45 a un 97 % en peso de agente aglutinante termoplástico.

La invención se refiere además a un procedimiento para la obtención de formas de dosificación sólidas, en el que

30 a) se pone a disposición una mezcla pulverulenta que contiene al menos un agente aglutinante termoplástico, una combinación de ácido silícico altamente disperso, y al menos un pigmento inorgánico, y además al menos un solubilizador, que es seleccionado entre ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos polialcoxilados o éteres polialcoxilados de alcoholes grasos,

b) se funde la mezcla pulverulenta, y

c) se moldea la fusión obtenida para dar formas de dosificación.

35 El ángulo de apilado (angle of repose) es una medida de la fluidez de una mezcla pulverulenta. El ángulo de apilado es el ángulo entre plano horizontal y conicidad, que se ajusta cuando se apila material a granel en este plano. Una posibilidad de determinación del ángulo de apilado consiste en cargar la mezcla pulverulenta en un recipiente, y eliminar entonces una pared lateral. Del mismo modo es posible reunir la mezcla pulverulenta en un tambor giratorio y medir a continuación el ángulo que contiene la superficie de polvo con el plano horizontal. No obstante, el ángulo de apilado se determina preferentemente por medio de un aparato de medida de ángulo de apilado según el Dr. Pfrengle. En un soporte se fija un embudo con un diámetro interno superior de 140 mm, y un diámetro interno de salida de 10 mm. El embudo comprende una manivela y un espetón para desalojar por el orificio del embudo el polvo que no fluye libremente. Bajo la salida del embudo está dispuesto en posición centrada un disco básico con un diámetro de 100 mm. El polvo a examinar se carga en el embudo. En el caso de polvos que fluyen libremente se libera el orificio de descarga; en el caso de polvos de fluidez forzada se libera el orificio, y se hace girar uniformemente la manivela del espetón. Se deja fluir por el embudo una cantidad de polvo suficiente, de modo que 45 el cono de apilado que se forma cubre completamente la base del disco. Después se determina la altura del cono de polvo con una varilla de medición. El ángulo aparente α se calcula según la siguiente ecuación:

$$\tan \alpha = h/r$$

donde h es la altura del cono de polvo y r el radio del disco base (50 mm). La medida se repite dos veces y se forma el valor medio a partir de las tres medidas aisladas.

5 Como muestran los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos, el ángulo de apilado de la mezcla pulverulenta se reduce drásticamente mediante el empleo concomitante de una combinación de ácido silícico altamente disperso y al menos un pigmento inorgánico. Las causas no se han dilucidado completamente; presumiblemente, el efecto observado se basa por una parte en el aumento de la densidad de apilado de la mezcla pulverulenta debido al pigmento, más pesado específicamente. Por otra parte, las partículas de ácido silícico y/o de pigmento inorgánico se almacenan en la superficie de partículas de agente aglutinante mayores, y aumentan su rugosidad superficial. Por este motivo, las partículas de agente aglutinante ya no se pueden aproximar en tal medida que se puedan formar fuerzas de adhesión entre las partículas aisladas.

10 El ángulo de apilado de una mezcla pulverulenta empleada según la invención, que comprende un agente aglutinante en forma de un copolímero constituido por un 60 % en peso de vinilpirrolidona y un 40 % en peso de acetato de vinilo, asciende preferentemente a menos de 39°, preferentemente menos de 38,5°, en especial menos de 37°.

15 La mezcla pulverulenta presenta preferentemente una distribución de tamaños de partícula, donde al menos un 50 % en peso de partículas muestran un tamaño de partícula de menos de 200 μm y al menos un 10 % en peso de partículas presentan un tamaño de partícula de menos de 100 μm . En especial al menos un 80 % en peso de partículas presentan un tamaño de partícula de menos de 200 μm y al menos un 30 % en peso de partículas presentan un tamaño de partícula de menos de 100 μm .

20 Preferentemente, la cantidad de pigmento inorgánico contenida en la mezcla pulverulenta es eficaz como tintura. La expresión "eficaz como tintura" para los fines de la presente invención significará que el aspecto cromático de formas de dosificación según la invención se puede diferenciar visualmente de aquellas formas de dosificación que se obtienen de manera idéntica a partir de una mezcla pulverulenta idéntica por lo demás, pero sin pigmento inorgánico. Se consideran "diferenciables visualmente", por ejemplo, colores que se pueden asignar a diferentes índices de color en el sistema de definición de color PANTONE (Pantone Matching System®).

30 El tipo de pigmento inorgánico no es especialmente crítico, en tanto se trate de un pigmento inorgánico compatible desde el punto de vista farmacéutico, que es inerte frente a los demás componentes de la forma de dosificación. El pigmento inorgánico se selecciona preferentemente entre dióxido de titanio, en especial su modificación tipo anatasa, y óxidos de hierro, como goetita (óxido de hierro amarillo), hematita (óxido de hierro rojo) y magnetita (óxido de hierro rojo). En especial son apropiados aquellos pigmentos que son permitidos como aditivo para productos alimenticios, por ejemplo bajo el número E 172 de la lista de aditivos para productos alimenticios permitidos de la Unión Europea. El tamaño medio de partícula (determinado mediante difracción de láser) del pigmento inorgánico asciende por regla general a menos de 50 μm , preferentemente menos de 10 μm .

35 La mezcla pulverulenta contiene por regla general un 0,8 a un 5,0 % en peso, preferentemente un 1 a un 4,0 % en peso de pigmento inorgánico, referido al peso total de la mezcla pulverulenta.

40 Acido silícico altamente disperso es dióxido de silicio de división extremadamente fina, que se obtiene mediante hidrólisis a alta temperatura. El tamaño de partícula primaria asciende por regla general a menos de 50 nm. Como ácido silícico altamente disperso son especialmente aquellos con una superficie BET de 100 a 400 m^2/g , preferentemente 175 a 225 m^2/g . Un ácido silícico altamente disperso especialmente apropiado es obtenible bajo la denominación Aerosil®.

Se debe entender por formas de dosificación todas las formas que son apropiadas para el empleo como medicamento, en especial para la administración oral (especialmente peroral), agente fitosanitario, pienso y complemento nutricional. A éstas pertenecen, a modo de ejemplo, comprimidos de cualquier forma, cápsulas, aglomerados en bolas o granulados, así como películas y láminas.

45 La mezcla pulverulenta contiene al menos un agente aglutinante termoplástico. Este se selecciona por regla general entre alcoholes sacáricos, derivados de los mismos, y polímeros hidrosolubles y dispersables en agua. El agente aglutinante se presenta en forma de polvo, mostrando las partículas preferentemente un tamaño de partícula promedio en peso en el intervalo de 50 a 1000 μm , en especial 100 a 500 μm . El agente aglutinante termoplástico constituye típicamente un 20 a un 95 % en peso de la mezcla pulverulenta.

50 Polímeros termoplásticos apropiados son, a modo de ejemplo,

polivinilpirrolidona (PVP),

copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo y/o propionato de vinilo,

copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico,

acetato de polivinilo parcialmente saponificado, alcohol polivinilico,

acrilatos de polihidroxiálquilo, metacrilatos de polihidroxiálquilo,

poliacrilatos y polimetacrilatos (tipos Eudragit®),

5 copolímeros de metacrilato de metilo y ácido acrílico,

polietilenglicoles (macrogol), copolímeros de polietilenglicol-polipropilenglicol (poloxámeros),

alquilcelulosas, en especial metilcelulosa y etilcelulosa,

hidroxialquilcelulosas, en especial hidroxipropilcelulosa (HPC),

hidroxialquil-alquilcelulosas, en especial hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),

10 ésteres de celulosa, como ftalatos de celulosa, en especial acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS),

almidón, ésteres de almidón.

Preferentemente se emplean agentes aglutinantes que son distintos de almidón y derivados de almidón, como almidón nativo, almidón degradado, almidón preencolado o ésteres de almidón.

15 De éstos son especialmente preferentes homo- o copolímeros de vinilpirrolidona, por ejemplo vinilpirrolidona 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 (copovidona). Además es preferentes hidroxipropilcelulosa.

20 Los polímeros termoplásticos presentan preferentemente una temperatura de reblandecimiento de 60 a 180°C, en especial de 70 a 130°C.

Alcoholes sacáricos apropiados son sorbita, xilita, manita, maltitol; un derivado de alcohol sacárico apropiado es isomalta, o palatinosa hidrogenada condensada, como se describe en la DE 102 62 005.

Naturalmente, también se pueden emplear mezclas de los citados agentes aglutinantes.

25 La mezcla pulverulenta contiene al menos un producto activo. Se entiende por productos activos en el sentido de la invención todas las sustancias con una acción fisiológica deseada sobre el cuerpo humano o animal, o plantas. En especial se trata de productos activos farmacéuticos. La cantidad de productos activos por unidad de dosificación puede variar en amplios límites. Por regla general, ésta se selecciona de modo que sea suficiente para la consecución de la acción deseada. También se pueden emplear combinaciones de productos activos. Productos

30 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 adenílico, 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,

35 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:

40 acebutolol, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, aciclovir, albrazalam, alfalcaldol, alantoína, alopurina, ambroxol, amiacina, amilorida, ácido aminoacético, amiodaron, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, ampicilina, ácido ascórbico, aspartamo, astemizol, atenolo, beclometasona, benserazida, hidrocloreuro de benzalconio, benzocaína, ácido benzoico, betametasona, bezafibrato, biotina, biperideno, bisoprolol, bromazepam, bromhexina, bromocriptina, budesonida, bufexamac, buflomedil, buspirona, cafeína, alcanfor, captopril, carbamazepina, carbidopa, carboplatina,

45 cefacloro, cefalexina, cefatroxil, cefixim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefuroxim, celedilina, cloranfenicol,

5 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, dexpanthenol, dextrometorfan, dextropropoxifeno, diazepam, diclofenac, digoxina, dihidrocodeína, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, difenhidramina, dipiridamol, dipirona, disopiramida, 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
 10 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, lidocaina, 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,
 15 y sales minerales, N-metilefedrina, naftidofurilo, naproxeno, neomicina, nocardipina, nicergolina, nicotinamida, nicotina, ácido nicotínico, nifedipina, nimodipina, 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, promocriptina, propafenona, propanolol, proxifilina, pseudoefedrina, piridoxina, quinidina, ramipril, ranitidina, reserpina, retinol, riboflavina, rifampicina, ritonavir, rutósido, sacarina, salbutamol, salcatonina, ácido salicílico, simvastatina, somatropina, sotalol, espirolactona, sucralfato, sulbactam, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpirida, tamoxifeno, tegafur, teprenona, terazosina, terbutalina, terfenadina, tetraciclina, teofilina, tiamina, ticlopidina, timolol,
 20 ácido tranexámico, tretinoína, triamcinolon-acetonida, triamterem, trimetoprim, troxerutina, uracilo, ácido valproínico, vancomicina, verapamil, vitamina E, ácido volínico, zidovudina.

El procedimiento es apropiado especialmente para productos activos con una solubilidad en agua a 25°C de menos de 1 mg/ml. Tales productos activos se clasifican según USP XXII, página 8, como apenas solubles o prácticamente insolubles.

30 Por regla general, el producto activo se presenta en forma pulverulenta, presentando las partículas preferentemente un tamaño de partícula promedio en peso en el intervalo de 1 a 1000 µm, en especial 5 a 850 µm. El producto activo constituye típicamente un 1 a un 90 % en peso, preferentemente un 5 a un 60 % en peso de la mezcla pulverulenta.

La mezcla pulverulenta contiene al menos un solubilizador, que es seleccionado entre ésteres de ácido graso de sorbitano, ésteres de ácido graso polialcoxilados o éteres polialcoxilados de alcoholes grasos.

35 La mezcla pulverulenta puede contener además diversas sustancias auxiliares facultativas. Las sustancias auxiliares pulverulentas se pueden mezclar fácilmente entre sí. Sustancias auxiliares líquidas o pastosas se pueden mezclar convenientemente de antemano con la cantidad de agente aglutinante, o una parte de la misma, obteniéndose un granulado que se puede mezclar fácilmente con el resto de la cantidad de agente aglutinante y los demás componentes de la mezcla pulverulenta. Alternativamente, las sustancias auxiliares se pueden incorporar
 40 en la fusión, por ejemplo a través de puntos de dosificación en el cilindro de la extrusora.

Tales sustancias activas facultativas son:

45 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 polialquileo comprenden por molécula un promedio de 4 a 50 unidades óxido de alquileo, preferentemente unidades óxido de etileno.

50 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.

55 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.

- 5 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 (Cremophor® 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).
- 10 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.
- 15 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. Son preferentes solubilizadores con al menos una unidad polialcoxi en la molécula.
- 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.
- 20 Colorantes, como colorantes azoicos, pigmentos orgánicos o inorgánicos, o colorantes de origen natural.
- Estabilizadores, como antioxidantes, fotoestabilizadores, agentes para la degradación de hidroperóxido, capturadores de radicales, estabilizadores contra el ataque microbiano.
- 25 Para la obtención de formas de dosificación sólidas, a una temperatura elevada, es decir, una temperatura en el punto de reblandecimiento del agente aglutinante, o por encima del mismo, se obtiene una fusión, es decir, una masa moldeable cohesiva, a partir de la mezcla pulverulenta, que se enfría a continuación, en caso dado tras un paso de conformado. El intervalo de tiempo durante el cual los componentes están expuestos a la temperatura elevada asciende a menos de 5 minutos, en especial menos de 3 minutos, para cada uno de los componentes.
- 30 El mezclado de los componentes para dar la mezcla pulverulenta se efectúa en mezcladores habituales, como mezcladores de paletas, mezcladores vibratorios, o bien de caída libre, y similares. Para la obtención de la mezcla pulverulenta se puede obtener también una mezcla previa constituida por componentes aislados y/o cantidades parciales de componentes, y mezclar los componentes restantes y/o las cantidades restantes de componentes aislados en un momento posterior. De este modo se puede obtener, a modo de ejemplo, una mezcla previa exenta de productos activos de reserva, y mezclar en caso necesario uno o varios productos activos. Alternativamente puede ser ventajoso obtener una mezcla previa que contiene los productos activos y las sustancias auxiliares, y en caso dado una cantidad parcial de agente aglutinante, e incorporar esta mezcla previa en el agente aglutinante y/o la cantidad principal de agente aglutinante.
- 35 El calentamiento se efectúa en un dispositivo 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).
- 40 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 la serie ZSK de Werner u. Pfleiderer.
- 45 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.
- 50 La fusión obtenida es espesa a pastosa. Por regla general se somete la misma a un conformado. En este caso se puede generar una pluralidad de formas según herramienta y tipo de conformado. A modo de ejemplo, en el caso de empleo de una extrusora se puede moldear la banda extrusionada entre una banda y un cilindro, entre dos bandas o

entre dos cilindros, como se describe en la EP-A-358 105, o mediante calandrado con una calandria con dos cilindros de moldeo, véase, a modo de ejemplo, la EP-A-240 904. Mediante extrusión y corte en caliente o en frío de la barra se pueden obtener, a modo de ejemplo, granulados de división fina.

5 Las masas enfriadas se pueden molturar a continuación también para dar polvo, y prensar a continuación de modo habitual para dar comprimidos. En este caso se pueden emplear concomitantemente agentes auxiliares de tableteado, como ácido silícico coloidal, hidrogenofosfato de calcio, lactosa, celulosa microcristalina, almidón o estearato de magnesio.

La invención se explica más detalladamente por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos 1 a 3

10 Se mezclan 10,5 partes en peso de copovidona en un granulador mezclador de laboratorio (firma Bohle) con 2 partes en peso de solubilizador (Labrafil M 1944 CS) en el intervalo de 5 min. El granulado obtenido se mezcló en el intervalo de 40 min con 71,5 partes en peso de copovidona, 15,0 partes en peso de fenofibrato y 1,0 parte en peso de ácido silícico altamente disperso (Aerosil 200). Se mezclaron de manera homogénea alícuotas de la mezcla pulverulenta en un mezclador vibratorio (TURBULA) con las cantidades de dióxido de titanio indicadas en la tabla 1 (anatasa; al menos un 98 % < 10 µm) en el intervalo de 2,5 min; las propiedades de las mezclas obtenidas se reúnen en la tabla 1, la distribución de tamaños de partícula determinada mediante análisis granulométrico en la tabla 2 (se indica la fracción porcentual que queda a través de un tamiz con la anchura de malla indicada). La densidad aparente se determinó por medio de un volúmetro de apisonado JEL de la firma Engelsmann, Ludwigshafen, Alemania.

20 Tabla 1

Ejemplo	Dióxido de titanio [% en peso]	Densidad aparente [g/ml]	Angulo de apilado [°]
1*	0	0,27	40,14
2	1	0,29	38,30
3	5	0,34	35,34
*Ejemplo comparativo			

Tabla 2

Ejemplo	Sartén	100 µm	200 µm	315 µm	500 µm	630 µm	1000 µm
1*	0,3	9,3	85,6	3,7	0,5	0,3	0,5
2	36,4	52,1	9,0	2,0	0,1	0,2	0
3	53,9	35,4	8,7	2,3	0,4	0,3	0
*Ejemplo comparativo							

25 Las mezclas pulverulentas se introdujeron en el embudo de carga de una extrusora de husillo doble (ZSK 25; Werner & Pfleiderer), y se extrusionaron a una temperatura de extrusión de 80-155°C. El rendimiento ascendía a 5 kg/h en el ejemplo 1 y 7-8 kg/h en el ejemplo 3. Se corta el producto de extrusión en piezas y se deja solidificar. Las piezas de producto de extrusión se molturaron en un molino de funcionamiento rápido (Comil). El material de molturación (97,64 partes en peso) se mezcló en un mezclador TURBULA en el intervalo de 5 minutos con estearilfumarato sódico (1,30 partes en peso) y ácido silícico altamente disperso (Aerosil 200; 1,06 partes en peso).
 30 A partir de la mezcla se obtuvo comprimidos de 54 mg, o bien 160 mg, en una prensa para comprimidos excéntrica (grasas E 1).

ES 2 452 733 T3

Las velocidades de disolución de los comprimidos obtenidos en una disolución de dodecilsulfato sódico 0,05 M (75 U/min) se reúnen en las tablas 3A y 3B.

Tabla 3A: disolución de productos activos [%] comprimido 54 mg

Ejemplo	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
1*	26,5	45,4	60,8	76,6	87,1	92,6
2	25,8	45,5	61,4	78,7	87,6	98,3
3	26,1	49,1	67,8	84,5	96,8	100
*Ejemplo comparativo						

5

Tabla 3B: disolución de productos activos [%] comprimido 160 mg

Ejemplo	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
1*	10,5	25,8	36,3	50,4	62,1	75,6
2	18,6	34,0	46,7	59,3	69,1	85,3
3	26,9	44,9	56,6	69,7	79,2	88,0
*Ejemplo comparativo						

Se observa que la velocidad de disolución aumenta con contenido creciente de dióxido de titanio, estando el efecto más fuertemente pronunciado en el caso de peso de comprimido más elevado.

Ejemplos 4 a 6

- 10 Se repitieron los ejemplos 1 a 3, empleándose hidroxipropilmetilcelulosa en lugar de copovidona (HPMC). Las propiedades de las mezclas pulverulentas obtenidas se reúnen en la tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo	Dióxido de titanio [% en peso]	Densidad aparente [g/ml]	Angulo de apilado [°]
4*	0	0,35	46,49
5	1	0,36	43,43
6	5	0,38	41,99
*Ejemplo comparativo			

Ejemplo 7

- 15 Se mezclaron de manera homogénea 150,0 g de fenofibrato, 715,0 g de polímero matriz citado en la tabla 5, 125,0 g de Labrafil M 1944 CS y 10 g de Aerosil 200 en un mezclador vibratorio (TURBULA) en el intervalo de 2 min a 30 rpm. La mezcla previa obtenida de este modo se tamizó a través de un tamiz de 2 mm (Frewitt S1B). La mezcla final se mezcló en un mezclador vibratorio (TURBULA) 3 min a 30 rpm. Además se obtuvo mezclas correspondientes, que contenían 10,0 g, o bien 50,0 g de dióxido de titanio; la cantidad de polímero matriz se redujo en esta cantidad.
- 20 Las propiedades de las mezclas pulverulentas obtenidas se reúnen en la tabla 5.

Tabla 5: ángulo de apilado de mezclas pulverulentas

Dióxido de titanio % en peso	HPC	Almidón de maíz	Poloxámero	Macrogol 6000	K 30	K30/HPMC 1 : 1	K30/HPMC 2 : 1
0	44,0*	47,8*	32,3*	44,7*	32,5*	36,7*	35,4*
1	42,2	44,7	30,0	44,2	32,2	37,0	34,5
5	40,4	43,0	33,2	42,5	29,1	35,0	32,9
<p>* Ejemplo comparativo</p> <p>HPC: hidroxipropilcelulosa</p> <p>K30: polivinilpirrolidona (valor de K según Fikentscher 30)</p> <p>HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa</p>							

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Forma de dosificación sólida, que comprende una matriz con al menos un producto activo disperso en la matriz de manera homogénea, que es obtenible mediante fusión de una mezcla pulverulenta, conteniendo la mezcla pulverulenta al menos un agente aglutinante termoplástico, una combinación de ácido silícico altamente disperso y al menos un pigmento inorgánico, y además al menos un solubilizador, que es seleccionado entre ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos polialcoxilados, o éteres polialcoxilados de alcoholes grasos.
- 2.- Forma de dosificación según la reivindicación 1, presentándose el producto activo en la matriz en forma de una disolución sólida.
- 10 3.- Forma de dosificación según la reivindicación 1 o 2, conteniendo la mezcla pulverulenta una cantidad eficaz como tintura de pigmento inorgánico.
- 4.- Forma de dosificación según una de las reivindicaciones precedentes, siendo seleccionado el pigmento inorgánico entre dióxido de titanio y óxidos de hierro.
- 5.- Forma de dosificación según la reivindicación 4, presentándose el dióxido de titanio en la modificación de anatasa.
- 15 6.- Forma de dosificación según una de las reivindicaciones precedentes, presentando el pigmento inorgánico un tamaño de partícula medio de menos de 50 µm.
- 7.- Forma de dosificación según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo la mezcla pulverulenta un 0,8 a un 5,0 % en peso de pigmento inorgánico.
- 20 8.- Forma de dosificación según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo la mezcla pulverulenta un 0,5 a un 2,0 % en peso de ácido silícico altamente disperso.
- 9.- Forma de dosificación según una de las reivindicaciones precedentes, siendo seleccionado el agente aglutinante termoplástico entre alcoholes sacáricos, derivados de los mismos, y polímeros hidrosolubles y dispersables en agua.
- 25 10.- Forma de dosificación según la reivindicación 9, siendo seleccionado el agente aglutinante termoplástico entre homo- o copolímeros de vinilpirrolidona, óxidos de polialquileño, almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y mezclas de los mismos.
- 11.- Procedimiento para la obtención de formas de dosificación sólidas, en el que
- 30 a) se pone a disposición una mezcla pulverulenta que contiene al menos un agente aglutinante termoplástico, una combinación de ácido silícico altamente disperso, y al menos un pigmento inorgánico, y además al menos un solubilizador, que es seleccionado entre ésteres de ácido graso de sorbitano, ésteres de ácido graso polialcoxilado o éteres polialcoxilados de alcoholes grasos,
- b) se funde la mezcla pulverulenta, y
- c) se moldea la fusión obtenida para dar formas de dosificación.
- 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la fusión enfriada se moltura para dar partículas, y las partículas se prensan para dar formas de dosificación.