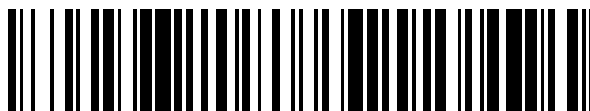


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 346**

51 Int. Cl.:

A61K 9/18 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2010 E 10721462 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2429499**

54 Título: **Procedimiento de impregnación por CO₂ supercrítico**

30 Prioridad:

15.05.2009 FR 0953221

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

19.06.2015

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**LOCHARD, HUBERT y
FREISS, BERNARD**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 538 346 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 impregnación por CO₂ supercrítico.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de impregnación de un excipiente farmacéutico polimérico mediante una sustancia activa con la ayuda de CO₂ supercrítico.

10 Unos procedimientos de impregnación que utilizan el CO₂ supercrítico ya se han descrito en la técnica anterior. Sin embargo, ninguno de ellos describe un procedimiento rápido, fácil de realizar, que se puede utilizar sea cual sea el tipo de excipiente polimérico y en particular un excipiente polimérico más comúnmente conocido tanto como desintegrante como ligante, y que se puede utilizar con cualquier tipo de sustancia activa, ya sea soluble o no en medio acuoso.

15 Así, el artículo de Manna, *et al.* (The Journal of Supercritical Fluids, volumen 42, Edición 3, octubre de 2007, páginas 378-384) describe un procedimiento continuo de impregnación de polivinilpirrolidona (PVP) por ketoprofeno. Sin embargo, el PVP utilizado es no reticulado. Ahora bien, el PVP no reticulado es un agente ligante bien conocido por obtener unas formas amorfas estabilizadas, sea cual sea el procedimiento de impregnación utilizado. Además, el procedimiento descrito es muy lento, ya que está relacionado con la solubilidad del principio activo en el CO₂ (un ensayo = 5 días). Por lo tanto, no se puede utilizar con unas sustancias activas insolubles en el CO₂ supercrítico, contrariamente al procedimiento según la presente invención. Además, en este procedimiento, no hay mezcla previa entre el ketoprofeno y el PVP ya que por el contrario, la mezcla previa es aquella entre la sustancia activa y el CO₂ supercrítico. El artículo de Ugaonkar *et al.* (International. Needham Journal of Pharmaceutics, Volumen 333, Ediciones 1-2, 21 Marzo de 2007, páginas 152-161) describe el efecto del n-scCO₂ sobre la conversión de la carbamazepina de su forma cristalina a su forma amorfa. Sin embargo, el procedimiento descrito no utiliza CO₂ supercrítico, sino CO₂ líquido (P = 63 bares, T = 25°C) denominado "near supercritical CO₂". Además, antes de cada ensayo, los autores realizan un "pre-secado" del polímero a 80°C durante 16h, lo que alarga el procedimiento. Según los resultados por DRX indicados en la tabla 1, se obtiene sólo una amorfización significativa, pero parcial, con el PVP de baja masa molecular, es decir el PVP no reticulado. Estos resultados son confirmados por DSC, en el que la atenuación es muy limitada. La variabilidad analítica muy fuerte que se observa en los resultados descritos en este artículo se explica por unas diferencias de granulometría muy importantes entre las partículas grandes de polímero y el principio activo. Las diferencias de disolución observadas son insignificantes e imputables a la presencia del excipiente (ninguna diferencia entre tratado frente a no tratado). Los autores no demuestran que las formas parcialmente amorfas estén estabilizadas. Los autores concluyen que es la interacción CO₂/polímero la que permite la amorfización (página 160) y que la importancia de la flexibilidad de las cadenas de polímero es mayor. Así, los autores indican que sólo los polímeros que presentan una buena flexibilidad de cadena (tal como el PVP no reticulado) permiten obtener la amorfización de la sustancia activa durante su impregnación en el excipiente. Así, según los autores, no es posible utilizar el procedimiento descrito en este artículo con cualquier excipiente y en particular con unos polímeros cuyas cadenas son bastante rígidas tales como el PVP reticulado.

40 El artículo de Banchemo *et al.* (The Journal of Supercritical Fluids, In Press, Corrected Proof, disponible online 30 enero de 2009) describe un procedimiento de impregnación del PVP por el piroxicam utilizando un disolvente supercrítico. Sin embargo, el procedimiento descrito es particularmente largo: entre 20-48h. Además, la presión utilizada es muy elevada: aproximadamente 300 bares. Este es también el caso de la temperatura de trabajo: aproximadamente 100°C. Por último, el PVP utilizado es un PVP no reticulado, un agente ligante bien conocido para obtener unas formas amorfas estabilizadas de principio activo, sea cual sea el procedimiento de impregnación utilizado.

50 El artículo de Albertini *et al.* (European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics 56 (2003) p 479-487) describe un procedimiento de amorfización del piroxicam mediante una simple granulación con vapor de agua 60°C, al vacío) utilizando como excipiente b-lactosa, PVP K12 y PVP K90. Esto conduce a una amorfización estabilizada sobre 1 año (de hecho, p 387, los autores precisan que el PVP no reticulado es bien conocido como inhibidor de cristalización de las sustancias activas).

55 El artículo de Gong *et al.* (Journal of Pharmaceutical and Biomédical Analysis, Volumen 48, Edición 4, 1 diciembre de 2008, páginas 1112-1119) describe un procedimiento de impregnación de hidroxipropilmetilcelulosa por indometacina utilizando CO₂ supercrítico. Sin embargo, el procedimiento se realiza con agitación durante la etapa que utiliza el CO₂ supercrítico (180 rpm): esto hace al procedimiento no viable económicamente debido al sobrecooste muy importante ya que no es necesario un sistema de agitación bajo presión. Además, la autoclave debe ser rellena sólo muy parcialmente para permitir la mezcla del CO₂ supercrítico alrededor del polvo (el coste financiero de la mezcla directa de polvo en recinto presurizado es prohibitivo). Por otro lado, con el procedimiento descrito, sólo los ensayos a temperatura muy elevada: 110°C y 130°C han permitido obtener una amorfización (estas temperaturas son muy próximas de la temperatura de fusión del principio activo (160°C)).

65 Los inventores han descubierto de manera sorprendente un nuevo procedimiento simple y fácil, que no adolece de los inconvenientes de la técnica anterior, y en particular que se puede utilizar sea cual sea el tipo de excipiente farmacéutico polimérico, en particular con unos excipiente que no son conocidos como inhibidor de cristalización de

las sustancias activas, sea cual sea el tipo de sustancias activas, por ejemplo con unas sustancias activas solubles en medio acuoso, que permite obtener la impregnación de un excipiente polimérico farmacéutico por una sustancia activa, encontrándose la sustancia activa así en una forma estabilizada. Un procedimiento de este tipo comprende una etapa de difusión molecular en modo estático con la ayuda de CO₂ supercrítico.

5 Unos procedimientos que utilizan dicha etapa han sido descritos ya en la técnica anterior. Sin embargo, no se han utilizado jamás sin agitación para la impregnación de un excipiente farmacéutico polimérico según la invención, y en particular de un excipiente no poroso, sin adición de otro disolvente que el CO₂ supercrítico.

10 Así, la solicitud de patente WO 03/043604 describe un procedimiento de inclusión de una sustancia activa en un soporte poroso que comprende una etapa de difusión molecular en modo estático. Sin embargo, tal procedimiento permite la obtención de un complejo (o compuesto de inclusión) entre la sustancia activa y el soporte poroso y no la obtención de un excipiente polimérico impregnado por la sustancia activa. Además, el soporte utilizado es poroso y no es un excipiente polimérico ya que se trata de ciclodextrina. Además, el procedimiento se utiliza sólo con unas sustancias activas bien precisas, es decir una sustancia activa poco soluble en un medio acuoso, siendo el soporte poroso soluble. Además, el procedimiento es bastante largo ya que la etapa de difusión molecular dura como mínimo 16 horas. Por último, este procedimiento comprende obligatoriamente una etapa de lavado por CO₂ supercrítico del complejo obtenido, lo que alarga aún más el procedimiento.

20 La solicitud de patente WO 2004/096284 describe un procedimiento de preparación de complejos moleculares solubles que comprenden una etapa de difusión molecular en modo estático. Sin embargo, tal procedimiento permite la obtención de un complejo entre la sustancia activa y la molécula hospedante y no la obtención de un excipiente polimérico impregnado por la sustancia activa. En efecto, la complejación es la inclusión de una molécula invitada (aquí la sustancia activa) en la cavidad de una molécula hospedante. Se determina por un equilibrio de complejación definido por una constante K_s. La molécula hospedante presenta por lo tanto obligatoriamente una cavidad y es por lo tanto porosa, lo que no es el caso del excipiente farmacéutico polimérico según la invención. Además, la molécula hospedante no es un excipiente polimérico ya que se trata de ciclodextrina. Además, el procedimiento comprende obligatoriamente la presencia de otro disolvente diferente del CO₂ supercrítico denominado agente de difusión tal como por ejemplo agua. Como lo muestran los ejemplos, la ausencia de este agente impide la formación de complejos moleculares. No permite por lo tanto la obtención de un polvo seco directamente después de la etapa de difusión molecular al contrario del procedimiento según la invención. Además, el procedimiento se utiliza sólo con sustancias activas bien precisas, es decir una sustancia activa poco soluble en un medio acuoso, siendo la molécula hospedante soluble.

35 La patente US nº 6.414.050 describe un procedimiento de preparación de una composición por puesta en contacto con la ayuda de CO₂ supercrítico de un sustrato de polímero y de un sustrato de material biofuncional. Sin embargo, las condiciones de presión y de temperatura seleccionadas para esta puesta en contacto son tales que permiten reducir la viscosidad del polímero para plastificarle (es decir que hay reblandecimiento) o disolverlo y/o hincharlo. Las condiciones son, por lo tanto, bastante drásticas y hay una modificación visible a simple vista de la estructura del polímero. Además, la composición obtenida es porosa ya que debido a la licuefacción del polímero, cuando el CO₂ es eliminado, este forma unas burbujas en el polímero que se está solidificando. Además, en todos los ejemplos, la etapa de puesta en contacto se ha realizado con agitación, lo que plantea problemas de industrialización del procedimiento debido a sobrecostes que conlleva. Además, no hay modificación de la forma física de la sustancia activa, es decir que no hay amorfización de esta sustancia activa por el procedimiento descrito. Además, no hay mezcla previa entre la sustancia activa y el polímero ya que la etapa de puesta en contacto con CO₂ supercrítico tiene lugar bajo agitación. Por último, para obtener un polvo, es necesario pulverizar el producto obtenido a través de una boquilla de pulverización, lo que hace más complejo el procedimiento.

50 La solicitud de patente WO 94/18264 describe la impregnación de un polímero con un principio activo utilizando el CO₂ supercrítico. Sin embargo, para realizar esta impregnación, un líquido es añadido a la mezcla, pudiendo este líquido en particular ser agua y es en general un solubilizante de la sustancia activa. Además, en los ejemplos el principio activo está en solución (ej. 24.-26, página 46, 127), y no en el estado sólido. Además, en los ejemplos 2 y 4 de la tabla realizados sin presencia de agua, y por lo tanto sin adición de líquido, o bien en dos frascos separados, o bien en el mismo frasco, a 60 grados y 13,8 MPa, no hay impregnación de las bolas que se quedan blancas.

55 Por lo tanto, el procedimiento parece no poder ser realizado, según este documento, en ausencia de líquido y en particular en ausencia de agua.

60 Ahora bien, la presencia de un líquido tiene como desventaja la obligación de tener que ser eliminado al final del procedimiento de impregnación.

La solicitud WO 99/25322 divulga la impregnación de la polivinilpirrolidona reticulada o del almidón glicolato natrio reticulada con unos principios activos como el ketoprofeno utilizando el CO₂ supercrítico mediante un procedimiento continuo.

65 El principio activo se solubiliza en primer lugar en el fluido supercrítico antes de su adición al polímero. El problema

de este tipo de procedimiento es que se puede utilizar únicamente para unas sustancias activas solubles en el CO₂ supercrítico.

5 Además, a pesar de que el modo estático se divulga en el documento D2, sólo el modo dinámico está presente en los ejemplos.

10 Partiendo de los datos descritos en esta solicitud se puede acceder fácilmente a la cantidad de CO₂ necesaria para tratar 1 kg. En el ejemplo 1, el autor impregna 1,225 g de Nimesulide en 5g de PVP reticulado. Utiliza para eso 43 kg de CO₂ (para una densidad del CO₂ líquido = 0,9 kg/litro aproximadamente), es decir 35 toneladas de CO₂/Kg de principio activo.

15 En el ejemplo 2, el autor impregna 1,06 g de aciclovir en 5g de metacrilato reticulado. Utiliza para eso 130 kg de CO₂ (para una densidad del CO₂ líquido = 0,9 kg/litro aproximadamente), es decir 122 toneladas de CO₂/Kg de principio activo.

Según el artículo de A. Bounaceur *et al.*/(J. of Supercritical Fluids 41 (2007) 429-439), la fracción molar del Ketoprofeno en el CO₂ puro es de aproximadamente $y = 4,1 \times 10^{-5}$ (200 bares, 65°C). Por lo tanto, para impregnar Ketoprofeno según este documento, se necesita utilizar como mínimo 4,3 toneladas de CO₂/Kg de principio activo.

20 El contenido en CO₂ a utilizar es por lo tanto demasiado elevado para poder industrializar este procedimiento, que tiene por lo tanto un coste en CO₂ prohibitivo.

25 Los inventores han descubierto por lo tanto un procedimiento que une las ventajas de la utilización de una etapa de difusión molecular en modo estático con CO₂ supercrítico, sin las desventajas de la técnica anterior, tales como por ejemplo:

- la necesidad de utilizar un excipiente poroso, o
- un procedimiento demasiado largo, por ejemplo debido a un número de etapas demasiado alto (lavado suplementario con CO₂ supercrítico o pulverización con una boquilla), o
- unas condiciones de temperatura y de presión demasiado drásticas, lo que provoca la licuefacción o por lo menos el reblandecimiento del polímero, o lo que alarga el procedimiento, o
- la utilización de la agitación durante la etapa de difusión molecular,
- la utilización de una cantidad demasiado elevada de CO₂, o
- la presencia obligatoria de otro fluido además del CO₂.

40 La presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento de impregnación por lotes de un excipiente farmacéutico polimérico por una sustancia activa, caracterizado por que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- 45 a) mezcla de la sustancia activa y del excipiente farmacéutico polimérico no poroso, estando el excipiente farmacéutico polimérico en forma sólida e insoluble en el CO₂ supercrítico, y no siendo polivinilpirrolidona no reticulada;
- 50 b) realización de una etapa de difusión molecular en ausencia de agua poniendo en contacto, en modo estático sin agitación, la mezcla obtenida en la etapa a) con CO₂ supercrítico a una presión comprendida entre 80 y 170 bares y a una temperatura comprendida entre 31 y 90°C durante entre 1 y 6 horas,
- 55 c) recuperación del excipiente farmacéutico polimérico impregnado por la sustancia activa obtenido en la etapa b), no siendo el excipiente farmacéutico polimérico impregnado poroso y estando en forma sólida y estando la sustancia activa en forma amorfa,

siendo el procedimiento realizado en ausencia de disolvente adicional.

60 Utilizando el procedimiento según la presente invención, la cantidad de CO₂ necesaria para tratar 1 kg de PA está en función únicamente de la densidad aparente del polvo y del contenido en activo impregnado.

Así, emitiendo las siguientes hipótesis:

- Densidad aparente de polvo = 500 g/litro
- 65 Contenido en principio activo impregnado = 20%

Se necesita utilizar únicamente 10 kg de CO₂/Kg de principio activo.

Así, este procedimiento se puede realizar utilizando 400 veces menos de CO₂ para el ketoprofeno y 12000 veces menos de CO₂ para el Aciclovir que en el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO 99/25322. Esto reduce aún más el coste "disolvente" y reduce enormemente las investigaciones necesarias.

5 En el ámbito de la presente invención, el excipiente farmacéutico polimérico utilizado es no poroso. Por lo tanto, no se trata de una ciclodextrina o de una molécula hospedante que tiene la forma de una jaula y que permite la formación de un complejo molecular. En efecto, el producto obtenido mediante el procedimiento según la presente invención no es un complejo entre el excipiente y la sustancia activa, sino un excipiente impregnado por la sustancia activa. El producto obtenido es por lo tanto una dispersión sólida a nivel molecular entre el excipiente farmacéutico polimérico y la sustancia activa, y no una inserción de la sustancia activa en la cavidad de un excipiente poroso. Así, la sustancia activa que impregna el excipiente polimérico se encuentra en forma amorfa. Por lo tanto, hubo en particular modificación física de la sustancia activa durante su impregnación.

15 En el sentido de la presente invención, se entiende por "excipiente polimérico" cualquier excipiente polimérico que tiene una cadena larga. Por lo tanto, no se trata de un oligómero tal como una ciclodextrina o la lactosa. En particular, la cadena polimérica del excipiente polimérico según la invención comprende por lo menos 10 unidades, por ejemplo, por lo menos 20 unidades.

20 En el sentido de la presente invención, se entiende por "excipiente farmacéutico" cualquier excipiente que se puede utilizar en medio farmacéutico, alimenticio o veterinario. En particular, puede tratarse de un excipiente que tiene la función diluyente, ligante, de revestimiento, antiadherente, desintegrante, fluidificante, solubilizante, lubricante, estabilizante, antiaglomerante, antihumectante, de enmascaramiento del sabor o de carga, de modificación del perfil de liberación (de liberación prolongada por ejemplo), etc.

25 En un modo de realización particular, se trata de un polímero celulósico, tal como por ejemplo celulosa, celulosa microcristalina, hipromelosa, en particular de acetato succinato, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, de una cera, de una goma vegetal o de síntesis, tal como por ejemplo goma guar, de acacia, de xantana o de algarroba, un polietilenglicol, polímero ftálico tal como por ejemplo la celulosa acetatoftalato, la polivinilpirrolidona reticulada, el almidón o una maltodextrina o una mezcla de estos. En particular, no se trata de un polisacárido y/o de una poliosa. En otro modo de realización particular, el excipiente farmacéutico polimérico se selecciona de entre el grupo constituido por un polímero celulósico, la polivinilpirrolidona reticulada y sus mezclas, en particular de entre el grupo constituido por la carboximetilcelulosa, por ejemplo de sodio, la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilcelulosa, la polivinilpirrolidona reticulada y sus mezclas.

35 El excipiente farmacéutico polimérico según la invención se encuentra en forma sólida a temperatura ambiente y por lo tanto durante la etapa a) del procedimiento según la invención. Además, su temperatura de transición vítrea (T_g) y de fusión (T_f) es tal que durante la etapa b) el excipiente polimérico sigue en forma sólida y por lo tanto no se licua. Por lo tanto, no hay hinchamiento y plastificación del excipiente polimérico durante esta etapa. Sin embargo, hay un aumento de la movilidad de las cadenas poliméricas durante esta etapa b), lo que permite la penetración de la sustancia activa en el excipiente polimérico y por lo tanto su impregnación por la sustancia activa.

40 El excipiente polimérico según la invención no es la polivinilpirrolidona no reticulada. En efecto, tal excipiente ya es bien conocido como inhibidor de cristalización de las sustancias activas y por lo tanto no necesita ser impregnado por el procedimiento según la presente invención. Además, la movilidad de sus cadenas poliméricas es particularmente importante. El procedimiento según la presente invención se dirige más bien a unos excipientes farmacéuticos poliméricos cuyas cadenas poliméricas son poco móviles, en particular a temperatura ambiente tal como el PVP reticulado.

45 El excipiente farmacéutico polimérico que se puede utilizar en el procedimiento según la presente invención es en particular insoluble en medio acuoso.

50 De manera sorprendente, los inventores se han dado cuenta de que el procedimiento según la presente invención permite sobreexpresar las funcionalidades del excipiente farmacéutico polimérico utilizado. En efecto, si un excipiente es por ejemplo un agente desintegrante (como por ejemplo la polivinilpirrolidona reticulada o la carboximetilcelulosa de sodio), tras su impregnación por la sustancia activa con la ayuda del procedimiento según la presente invención, su poder desintegrante está considerablemente mejorado (es decir, casi duplicado). Por otra parte, es muy sorprendente poder impregnar un excipiente polimérico farmacéutico que tiene la función de agente desintegrante por una sustancia activa y obtener una forma amorfa estabilizada de la sustancia activa.

55 Por "sustancia activa" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustancia activa, que sea soluble o poco soluble en un medio acuoso. Este procedimiento no está limitado por lo tanto a las sustancias activas poco solubles en un medio acuoso. El objetivo de la impregnación no es por lo tanto únicamente mejorar la disolución de la sustancia activa en medio acuoso, sino principalmente permitir obtener una forma amorfa estabilizada de la sustancia activa. Así, en particular, se utilizará una sustancia activa cuya forma amorfa no está estabilizada. En un modo de realización particular, durante la etapa a) la sustancia activa se encuentra en forma

5 cristalina. Además, durante la etapa c), la sustancia activa está en forma amorfa. Por lo tanto, hubo amorfización de la sustancia activa durante la etapa b), es decir durante su impregnación del excipiente farmacéutico polimérico. La sustancia activa puede ser un activo farmacéutico (se pueden citar a título de ejemplos, los analgésicos, los antipiréticos, la aspirina y sus derivados, los antibióticos, los anti-inflamatorios, los antiulcerosos, los antihipertensores, los neurolépticos, los antidepresivos, los oligonucleótidos que presentan una actividad terapéutica, los péptidos que presentan una actividad terapéutica y las proteínas que presentan una actividad terapéutica), cosmética o nutracéutica o una mezcla de estas. En particular, la sustancia activa es insoluble en el CO₂ supercrítico (tal como, por ejemplo, la vinflunina).

10 Por "sustancia activa poco soluble en un medio acuoso" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustancia activa poco o nada soluble en un medio acuoso y que tiene en particular una solubilidad inferior a por lo menos 20 µg/ml.

15 En particular, la sustancia activa según la invención se selecciona de entre el grupo constituido por los derivados de anilida, los derivados de epipodofilotoxina, el minoxidil, el piroxicam, el ácido valérico, el ácido octanoico, el ácido láurico, el ácido esteárico, el ácido tiaprofénico, el omeprazol, el econazol, el miconazol, el ketoconazol, el astemizol, la ciclobenzaprina, la nimesulida, el ibuprofeno, la tefenadina, la domperidona, el naproxeno, el eflucimibo, el ketoprofeno, la vinflunina, el milnaciprán, el fenofibrato, el sulfato ferroso monohidrato, el sulfato ferroso heptahidrato y sus mezclas, más particularmente seleccionada de entre el grupo constituido por el ketoprofeno, la vinflunina, el milnaciprán, el fenofibrato, el sulfato ferroso monohidrato, el sulfato ferroso heptahidrato, y sus mezclas.

20 El procedimiento según la presente invención es particularmente interesante para la impregnación:

- 25 - de ketoprofeno en el excipiente seleccionado de entre: metilcelulosa, PVP reticulado, HPMC y carboximetilcelulosa,
- de vinflunina en la carboximetilcelulosa,
- 30 - de milnaciprán en HPMC o la metilcelulosa.

Por "CO₂ supercrítico" se entiende, en el sentido de la presente invención, el CO₂ utilizado a una temperatura y a una presión superior a su valor crítico.

35 Por "modo estático" se entiende, en el sentido de la presente invención, una reacción o un procedimiento en el que todos los reactivos se ponen simultáneamente en presencia y en el que se deja desarrollar la reacción. Por ejemplo, en la etapa b) de la presente invención, se pone en un autoclave la mezcla obtenida en la etapa a) y CO₂ supercrítico, y se deja reaccionar durante varias horas. La masa de producto no evoluciona durante la reacción. A la inversa, en modo dinámico, los reactivos son aportados a medida que evoluciona la reacción o la producción. Frecuentemente, en el ámbito de un modo dinámico, existe una circulación de un fluido o agitación. La masa de producto evoluciona durante la producción.

40 Además, el procedimiento según la invención es un procedimiento por lotes. Así, todos los ingredientes necesarios para la impregnación son aportados de una sola vez al principio de la etapa b) y el excipiente polimérico impregnado se obtiene al final de la etapa b).

45 Ningún otro ingrediente se añade o se elimina entre el principio y el final de la etapa b).

50 En un modo de realización particular, la relación másica entre el principio activo y el excipiente farmacéutico polimérico en el excipiente farmacéutico polimérico impregnado está comprendida entre el 1 y el 60%, en particular entre el 1 y el 50%, más particularmente entre el 20 y el 35%, por ejemplo entre el 10 y el 35%.

55 La etapa a) del procedimiento según la presente invención es muy importante ya que permite la mezcla íntima de los dos ingredientes (excipiente farmacéutico polimérico + sustancia activa) antes de la etapa de difusión molecular, que se realiza sin agitación. Por "mezcla íntima" de A y de B se entiende una mezcla de A y de B en la que A y B se encuentran uniformemente distribuidos dentro de la mezcla obtenida. La etapa a) permite, por lo tanto, reducir la duración de la etapa b). En particular, esta etapa se realiza con un mezclador de tipo mezclador de tambor, mezclador de convección, mezclador fluidizado o mezclador estático.

60 Particularmente, la sustancia activa durante la etapa a) está en forma sólida, más particularmente en forma de polvo, por ejemplo en forma cristalina. En un modo de realización particular durante la etapa a), la sustancia activa y el excipiente farmacéutico polimérico están en forma sólida, en particular en forma de polvo. La mezcla obtenida al final de la etapa a) es por lo tanto, por ejemplo, una mezcla física, de manera particular un polvo seco.

65 Particularmente, la etapa a) se realiza a temperatura y presión ambiente.

La etapa b) del procedimiento según la presente invención permite la impregnación del excipiente farmacéutico

polimérico. La utilización del CO₂ supercrítico evita la utilización de un disolvente orgánico que deberá después ser eliminado del excipiente farmacéutico polimérico impregnado obtenido.

5 En un modo de realización particular, la etapa b) se realiza en un reactor cerrado, en particular un autoclave. La mezcla obtenida en la etapa a) se introduce por lo tanto en este reactor, de manera concomitante o sucesiva con el CO₂. El CO₂ se introduce en forma de gas. El reactor se cierra después y se pone bajo presión y llevado a la temperatura deseada durante el tiempo necesario para que el CO₂ se encuentre en forma supercrítica y para obtener la impregnación del excipiente farmacéutico polimérico por la sustancia activa, sin licuefacción o reblandecimiento de este excipiente. En efecto, durante toda esta etapa b), el excipiente farmacéutico polimérico se queda en forma sólida y en particular en forma de polvo. No hay ninguna modificación visible a simple vista de la estructura del excipiente farmacéutico polimérico. Particularmente, si la sustancia activa está ella misma en forma sólida y en particular en forma de polvo, la sustancia activa sigue estando también en forma sólida y en particular en forma de polvo durante toda la duración de la etapa b) y no hay modificación visible a simple vista de la estructura de la sustancia activa.

15 En un modo de realización particular, la temperatura de la etapa b) está comprendida entre 40 y 85°C, por ejemplo entre 50 y 80°C.

20 En otro modo de realización particular, la presión de la etapa b) está comprendida entre 100 y 160 bares, por ejemplo igual a 150 bares.

En otro modo adicional de realización particular, no hay etapa de lavado por CO₂ supercrítico después de la etapa b) y/o de la etapa de secado y/o de la etapa de pulverización, en particular con la ayuda de una boquilla.

25 En un modo de realización particular, el tiempo de contacto de la etapa b) está comprendido entre 1 y 3 horas, por ejemplo igual a dos horas.

30 La etapa b) del procedimiento según la presente invención se realiza sin agitación, lo que hace el procedimiento fácilmente industrializable. En efecto, a la vista de los excipientes farmacéuticos utilizados en el ámbito de la presente invención, y en particular debido al hecho de que el excipiente conserva su forma sólida durante toda la duración de la etapa b), la utilización de la agitación en un reactor de alta presión es posible sólo en la fase del laboratorio (utilización de un reactor de algunos litros) y no en la fase industrial. En efecto, para transmitir el movimiento del motor (que está a presión atmosférica) a un eje de agitación (que está bajo alta presión) no se puede asegurar la estanqueidad con unas juntas "clásicas". Se utiliza por lo tanto un arrastre magnético: un imán que arrastra otro imán, lo que limita las posibilidades en términos de par de agitación.

35 En el ámbito de la presente invención, el procedimiento se realiza en ausencia de disolvente adicional. El agua está en particular ausente de la etapa b) según la presente invención. La mezcla obtenida en la etapa a) es seca. Asimismo, el producto obtenido al final de la etapa b) es seco.

40 Así, el único disolvente presente durante la etapa b) de la presente invención es el CO₂ en estado supercrítico.

45 Ventajosamente, el procedimiento según la presente invención se realiza en ausencia de cualquier otro fluido, por ejemplo, líquido, por ejemplo agua, aparte de CO₂ supercrítico.

Así, en un modo de realización particular de la invención, los únicos ingredientes en presencia son: la sustancia activa, el excipiente farmacéutico y el CO₂ supercrítico, en particular durante la etapa b).

50 La etapa c) permite recuperar y aislar el excipiente farmacéutico polimérico impregnado obtenido tras la etapa b) y eventualmente separarlo de la sustancia activa, que no ha impregnado el excipiente polimérico y/o del excipiente farmacéutico polimérico que no se ha impregnado. Para eso, el reactor utilizado en la etapa b) está despresurizado y enfriado. El CO₂ se elimina en forma de gas.

55 El excipiente farmacéutico polimérico impregnado se encuentra en forma sólida.

60 Si el excipiente farmacéutico polimérico estaba en forma de polvo al principio de la etapa b), entonces se queda en forma de polvo después de su impregnación, es decir al final de la etapa b) y durante la etapa c). En particular, debido a la ausencia de agua durante la etapa b) del procedimiento según la presente invención, el polvo obtenido es un polvo seco. Por lo tanto, no es necesario secar este polvo.

65 La sustancia activa que impregna el excipiente farmacéutico polimérico está en forma amorfa estabilizada. Así, esta sustancia activa conserva esta forma amorfa durante toda la duración de la conservación y en particular por lo menos 2 meses, particularmente hasta un año. Mediante el término "sustancia activa en forma amorfa estabilizada" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustancia activa que tiene una propensión a cristalizar o recristalizar mantenida en forma amorfa en un periodo más largo que si no es tratada mediante el procedimiento según la presente invención, en particular en una duración de por lo menos 6 meses, aún más particularmente en

una duración de por lo menos 1 año.

5 El excipiente farmacéutico impregnado por la sustancia activa se puede utilizar en la preparación de cualquier composición farmacéutica, cosmética o nutracéutica en la que la presencia de la sustancia activa en forma amorfa es necesaria.

En particular, se puede utilizar en la fabricación de píldoras, comprimidos o cápsulas duras destinadas a la administración oral.

10 El procedimiento según la presente invención es particularmente interesante para potenciar la funcionalidad del excipiente farmacéutico. Así, es posible, utilizando un excipiente farmacéutico apropiado, obtener un principio activo con una liberación diferida para un principio activo muy soluble en agua o hacer soluble un principio activo poco soluble en agua.

15 La presente invención se refiere además a un excipiente farmacéutico polimérico en forma sólida no porosa impregnado por una sustancia activa caracterizado por que es susceptible de ser obtenido mediante el procedimiento según la presente invención tal como se ha descrito anteriormente, por que la sustancia activa está en forma amorfa y es soluble en agua y por que el excipiente farmacéutico polimérico no es la polivinilpirrolidona no reticulada y es insoluble en el CO₂ supercrítico.

20 En un modo de realización particular de la invención, la sustancia activa es el milnaciprán, en particular en forma de clorhidrato, por ejemplo el enantiómero (1S, 2R).

25 En otro modo de realización particular, el excipiente farmacéutico polimérico es un agente de carga, en particular seleccionado de entre la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, y sus mezclas.

La presente invención se refiere además al excipiente farmacéutico polimérico en forma sólida impregnado por milnaciprán según la presente invención para su utilización como medicamento.

30 Por último, se refiere al excipiente farmacéutico polimérico en forma sólida impregnado por milnaciprán, en particular en forma del enantiómero (1S, 2R), según la presente invención, para su utilización como medicamento que tiene una acción antidepresiva, y/o destinado al tratamiento de la depresión, tal como la depresión profunda, la depresión resistente, la depresión psicótica, la depresión inducida por unos tratamientos con el interferón, los estados depresivos, el síndrome maniaco-depresivo, los estados de depresión estacionales, los episodios depresivos en relación con el estado de salud general y la depresión que se debe a sustancias que alteran el humor, las enfermedades bipolares, la esquizofrenia, la ansiedad general, los estados melancólicos y de marasmos, las enfermedades que se deben el estrés, los ataques de pánico, las fobias, los trastornos post-traumáticos, la fobia social, los trastornos obsesivos-compulsivos, los desórdenes del comportamiento, la desintoxicación toxicomaniaca, la depresión del sistema inmunitario, los síndromes de fatiga y de dolor asociado, el síndrome de fatiga crónica, el autismo, los trastornos de la atención debidos a la hiperactividad, los trastornos del sueño, los trastornos disfóricos premenstruales, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas y los síndromes de ansiedad y de depresión asociados (enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson), incontinencia urinaria de los trastornos de la alimentación, la bulimia neurótica, la anorexia neurótica, la obesidad, la apatía, la migraña, y/o el síndrome del colon irritable y/o destinado al tratamiento del síndrome fibromiálgico y/o de otros desórdenes funcionales y/o al tratamiento de trastornos psiquiátricos, en particular de los desórdenes del sistema nervioso central, más particularmente reduciendo al mismo tiempo el riesgo de tendencias suicidas.

Los ejemplos siguientes son dados a título indicativo no limitativo

50 Ejemplos

Ejemplo 1: con el ketoprofeno

1a Ketoprofeno/PVP (polivinilpirrolidona) reticulada

55 Mezcla de polvo: 1g de ketoprofeno en forma cristalina (SIGMA) + 2g de Polyplasdone XL 10(ISP) manualmente en mortero (etapa a) del procedimiento según la presente invención).

60 Tratamiento con CO₂ supercrítico (SC) a 150 bares, 80°C, 2h etapa b) del procedimiento según la presente invención) mediante la puesta bajo presión de un autoclave de alta presión a temperatura regulada que contiene la mezcla.

Recuperación del polvo (etapa c) del procedimiento según la presente invención) por despresurización del autoclave.

1b Ketoprofeno/metilcelulosa

Mezcla de polvo: 1g de Ketoprofeno en forma cristalina (SIGMA) + 2g de Metolose SM 4 (SEPPIC) manualmente en mortero (etapa a) del procedimiento según la presente invención).

Tratamiento con CO₂ SCa 150 bares, 80°C, 2h (etapa b) del procedimiento según la presente invención) mediante la puesta bajo presión de un autoclave de alta presión a temperatura regulada que contiene la mezcla.

Recuperación del polvo (etapa c) del procedimiento según la presente invención) por despresurización del autoclave.

1c Ketoprofeno/hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

Mezcla de polvo: 1g de Ketoprofeno en forma cristalina (SIGMA) + 2g de Benecel (ASHLAND) manualmente en mortero (etapa a) del procedimiento según la presente invención).

Tratamiento con CO₂ SCa 150 bares, 80°C, 2h (etapa b) del procedimiento según la presente invención) mediante la puesta bajo presión de un autoclave de alta presión a temperatura regulada que contiene la mezcla.

Recuperación del polvo (etapa c) del procedimiento según la presente invención) por despresurización del autoclave.

1d (ejemplo comparativo) Ketoprofeno/lactosa

Mezcla de polvo: 1g de Ketoprofeno en forma cristalina (SIGMA) + 2g de lactosa manualmente en mortero (etapa a) del procedimiento según la presente invención).

Tratamiento con CO₂ SC a 150 bares, 80°C, 2h (etapa b) del procedimiento según la presente invención) mediante la puesta bajo presión de un autoclave de alta presión a temperatura regulada que contiene la mezcla.

Recuperación del polvo (etapa c) del procedimiento según la presente invención) por despresurización del autoclave.

Protocolo analítico y resultados que se refieren a la amorfización de la sustancia activa (ketoprofeno):

El análisis calorimétrico diferencial o DSC permite observar los accidentes térmicos característicos de un cuerpo (deshidratación, cristalización, fusión, etc.).

Estos análisis se han efectuado sobre un aparato DSC, METTLER-TOLEDO. Se coloca una cantidad conocida de polvo en una cápsula de aluminio en el crisol "muestra" del aparato. Se efectúa un gradiente de temperatura de 20 a 110°C a una velocidad de 5°C/min.

La temperatura de fusión del ketoprofeno es de 94°C, su entalpía de fusión es igual a 116 J/g. Se mide la amorfización comparando el pico de fusión de la sustancia activa en el polvo después del tratamiento con "CO₂ supercrítico" según la presente invención al de la mezcla física correspondiente.

Si el pico de fusión del ketoprofeno desaparece completamente, entonces la amorfización es considerada igual al 100%.

La tabla 1 siguiente muestra el % de amorfización de la sustancia activa después de la impregnación en el excipiente farmacéutico polimérico según la invención (ejemplo 1a, 1b y 1c) o en la lactosa (ejemplo 1d) a T0 (justo después del procedimiento según la invención) o después del almacenamiento durante 2 meses, 4 meses, 7 meses o 1 año.

Tabla 1

Amorfización	T0	T0 + 2 meses	T0 + 4 meses	T0 + 7 meses	T0 + 1 año
Ejemplo 1a	100%	100%	100%	100%	100%
Ejemplo 1b B	100%	100%	100%	100%	
Ejemplo 1c	100%	100%	100%	100%	
Ejemplo 1d	0%				

Las muestras se han almacenado sin ninguna precaución particular. El análisis DSC se ha realizado varias veces durante un año y muestra que la amorfización de la sustancia activa está estabilizada en el caso de los ejemplos 1a, 1b y 1c.

Después del análisis DSC, se constata que el porcentaje de amorfización del ketoprofeno es nulo en el caso del ejemplo 1d.

5 La utilización de lactosa como excipiente no conduce a la obtención de una dispersión sólida estabilizada. Asimismo, para todos los ensayos realizados con una ciclodextrina en los diferentes ejemplos de la patente WO 2004/096284: la ausencia de agua añadida durante la etapa b) del procedimiento según la presente invención impide la complejación, por lo tanto no hay amorfización.

La lactosa (dos unidades glucosa) y la ciclodextrina (siete unidades glucosa) son unos oligosacáridos y no unos polímeros.

10 Aceleración de la cinética de disolución con los ejemplos 1a, 1b y 1c (super-desintegrante)

Protocolo analítico:

15 En un erlenmeyer de 100 ml, se introduce una muestra de ensayo equivalente a 50 mg exactamente medida de ketoprofeno puro o que impregna el PVP reticulado. Se añaden 50 ml de agua. Se pone bajo agitación magnética a 400 rpm al baño maría a 37°C +/- 2°C. Se efectúa una extracción de 2 ml bajo agitación magnética a 5, 15 y 30 minutos. Se filtran estas extracciones sobre filtros de polipropileno 0,45 µm Gelman GHP Acrodisc. La solución debe ser límpida.

20 Se determina el contenido en ketoprofeno por cromatografía líquida.

Los resultados son reunidos en la tabla 2 siguiente:

Tabla 2

25

	EXCIPIENTE	Ensayo % ketoprofeno	Disolución (µg/ml)		
			15 min	30 min	60 min
ketoprofeno	/	/	173	179	171
Mezcla física	PVP reticulado XL10	29,3	157	177	172
Ejemplo 1a	PVP reticulado XL10	29,3	279	310	311
Ejemplo 1b	Metolosa SM 4	31,21	399	437	459
Ejemplo 1c	Benececl HPMC	31,65	399	495	556
Ejemplo 1d	Lactosa	30,13	104	176	183

El procedimiento según la presente invención permite mejorar la cinética de disolución del ketoprofeno.

Ejemplo 2: con vinflunina

30

2a: Vinflunina base/carboximetilcelulosa

Mezcla de polvo: 1g de vinflunina base en forma cristalina + 2g de croscarmelosa de sodio manualmente en mortero (etapa a) del procedimiento según la presente invención)

35

Tratamiento con CO₂ SC a 150 bares, 50°C, 2h/etapa b) del procedimiento según la presente invención) mediante la puesta bajo presión de un autoclave de alta presión a temperatura regulada que contiene la mezcla.

Recuperación del polvo (etapa c) del procedimiento según la presente invención) por despresurización del autoclave.

40

Aceleración de la cinética de disolución con el ejemplo 2a (super-desintegrante).

Protocolo analítico:

45 En un erlenmeyer de 100 ml, se introduce una muestra de ensayo equivalente a 50 mg exactamente medida de vinflunina. Se añaden 50 ml de tampón pH 6,8. Se pone bajo agitación magnética a 400 rpm. Se efectúa una extracción de 2 ml bajo agitación magnética a 15, 30, 60 y 120 minutos. Se filtran estas extracciones sobre filtros de polipropileno 0,45 µm Gelman GHP Acrodisc. La solución debe ser límpida.

50 Se determina el contenido en vinflunina por cromatografía líquida.

Los resultados son reunidos en la tabla 3 siguiente:

Tabla 3

	EXCIPIENTE	Ensayo % vinflunina	Disolución (µg/ml)			
			15 min	30 min	60 min	120 min
Vinflunina base	/	/	252	387	520	606
Mezcla física	Croscarmelosa de sodio	28,9	274	372	416	636
Ejemplo 2a	Croscarmelosa de sodio	28,9	765	801	854	807

El procedimiento según la presente invención permite mejorar la cinética de disolución de la vinflunina base.

5

Aumento de la biodisponibilidad con el ejemplo 2a

Protocolo analítico:

10 El estudio se ha llevado en Pk exploratorio en la rata: 2 mg/kg en dosis única, vía oral

Vehículo de administración: agua destilada (Aguettant)

Animales dejados en ayunas (fasted rats)

15

Método bioanálisis LC/MS/MS (cromatografía líquida/espectrometría de masa/espectrometría de masa) en detección electrospray modo positivo (ESI+)

Análisis farmacocinética por cinética (Thermo Instruments, US)

20

Los resultados son reunidos en la tabla 4 siguiente:

Tiempo (min)	Vinflunina base	Ejemplo 2a
0	0	0
0,25	19,37	39,13
0,5	11,75	32,30
1	17,90	28,07
2	14,93	27,23
4	13,80	28,70
6	12,03	19,93
8	10,88	18,27
24	2,59	3,39
Parámetros farmacocinéticos		
Cmax (ng/ml)	19,37	39,13
Tmax (h)	0,25	0,25
AUClast (ng.h/ml)	199,80	340,10
½ vida (h)	7,90	6,90
CL (L/h)	8,70	5,40

25 El procedimiento según la presente invención permite mejorar la biodisponibilidad oral de la vinflunina base (aumento de AUC y de C max).

25

Ejemplo 3: con milnaciprán

3a Milnaciprán/metilcelulosa

30

Mezcla de polvo: 1,5 g de clorhidrato de Milnaciprán (PFM) en forma cristalina + 7,5 g de Metolosa SM4/Seppic) manualmente en mortero (etapa a) del procedimiento según la presente invención)

35 Tratamiento con CO₂ SC a 150 bares, 80°C, 2h (etapa b) del procedimiento según la presente invención) mediante la puesta bajo presión de un autoclave de alta presión a temperatura regulada que contiene la mezcla.

35

Recuperación del polvo (etapa c) del procedimiento según la presente invención) por despresurización del autoclave.

3b Milnaciprán/HPMC

40

Mezcla de polvo: 1,5 g de clorhidrato de Milnaciprán (PFM) en forma cristalina + 7,5 g de HPMC (Benecel) manualmente en mortero (etapa a) del procedimiento según la presente invención)

Tratamiento con CO₂ SC a 150 bares, 80°C, 2h (etapa b) del procedimiento según la presente invención) mediante

la puesta bajo presión de un autoclave de alta presión a temperatura regulada que contiene la mezcla.

Recuperación del polvo (etapa c) del procedimiento según la presente invención) por despresurización del autoclave.

5 Efecto retraso - liberación diferida (Controlled Release System), con ejemplo 3a y 3b

Protocolo analítico:

10 En un erlenmeyer de 100 ml, se introduce una muestra de ensayo equivalente a 100 mg exactamente medida de milnaciprán. Se añaden 50 ml de agua. Se pone bajo agitación magnética a 400 rpm. Se efectúa una extracción de 2 ml bajo agitación magnética a 1, 15, 30 y 60 minutos. Se filtran estas extracciones en filtros de polipropileno 0,45 µm Gelman GHP Acrodisc. La solución debe ser límpida. Se efectúa una dilución al 1/5 en la fase móvil.

15 Se determina el contenido en milnaciprán por cromatografía líquida.

Los resultados son reunidos en la tabla 5 siguiente.

Tabla 5

	EXCIPIENTE	Ensayo % milnaciprán	Disolución (g/l)				
			1 min	5 min	15 min	30 min	60 min
Clorhidrato de Milnaciprán	/	/	10	10,1	10,1	10,1	10,2
Ejemplo 3a	metilcelulosa	16,8	3,2	4,0	5,4	6,7	8,2
Ejemplo 3b	HPMC	14,9	0,3	0,6	0,9	1,2	1,7

20 El procedimiento según la invención permite la liberación diferida de clorhidrato de Milnaciprán (un principio activo completamente soluble).

Ejemplo comparativo 4

25 Este ejemplo se ha realizado siguiendo el protocolo de la solicitud de patente WO 99/25322. En este documento, la etapa de extracción para obtener el "CO₂ saturado" es la etapa limitante, ya que los principios activos son frecuentemente considerados como insolubles en el CO₂ supercrítico.

30 Extracción/percolación Milnaciprán/hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

Se colocan 40 gramos de Milnaciprán en una célula de extracción, 8 gramos de Benecel MP 843 (hidroxipropilmetilcelulosa) se colocan en una columna aguas abajo de la célula. Se aplica un flujo de 5 kg/h de CO₂ SC a 150 bares 701C durante 3 horas.

35 El polvo recuperado en la columna se analiza por HPLC: no se detecta ninguna traza de Milnaciprán. El activo, insoluble, no se ha extraído y por lo tanto no ha percolado a través del HPMC.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de impregnación por lotes de un excipiente farmacéutico polimérico no poroso por una sustancia activa, caracterizado por que comprende las etapas sucesivas siguientes:
- 10 a) mezcla de la sustancia activa y del excipiente farmacéutico polimérico no poroso, estando el excipiente farmacéutico polimérico en forma sólida e insoluble en el CO₂ supercrítico y no siendo polivinilpirrolidona no reticulada;
- 15 b) realización de una etapa de difusión molecular en ausencia de agua mediante la puesta en contacto en modo estático sin agitación de la mezcla obtenida en la etapa a) con CO₂ supercrítico a una presión comprendida entre 80 y 170 bares y a una temperatura comprendida entre 31 y 90°C durante entre 1 y 6 horas,
- c) recuperación del excipiente farmacéutico polimérico impregnado por la sustancia activa obtenido en la etapa b), no siendo poroso el excipiente farmacéutico polimérico impregnado y estando en forma sólida y estando la sustancia activa en forma amorfa,
- y por que el procedimiento se realiza en ausencia de disolvente adicional.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el excipiente farmacéutico polimérico se selecciona de entre los agentes desintegrantes y los agentes de carga, en particular de entre el grupo constituido por la polivinilpirrolidona reticulada, la carboximetilcelulosa, por ejemplo de sodio, la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilcelulosa y sus mezclas.
- 25 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la relación másica entre el principio activo y el excipiente farmacéutico polimérico está comprendida entre el 1 y el 60%, por ejemplo comprendida entre el 10 y el 35%.
- 30 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la sustancia activa se selecciona de entre el grupo constituido por el ketoprofeno, la vinflunina, el milnaciprán, el fenofibrato, el sulfato ferroso monohidrato y el sulfato ferroso heptahidrato.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la temperatura de la etapa b) está comprendida entre 40 y 85°C, por ejemplo entre 50 y 80°C.
- 35 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la presión de la etapa b) está comprendida entre 100 y 160 bares, por ejemplo es igual a 150 bares.
- 40 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el tiempo de contacto de la etapa b) está comprendido entre 1 y 3 horas, por ejemplo es igual a dos horas.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el principio activo en la etapa a) está en forma de polvo, por ejemplo en forma cristalina.
- 45 9. Excipiente farmacéutico polimérico en forma sólida no poroso impregnado por una sustancia activa, caracterizado por que es susceptible de ser obtenido mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, por que la sustancia activa está en forma amorfa y es soluble en agua, por que el excipiente farmacéutico polimérico no es polivinilpirrolidona no reticulada y es insoluble en el CO₂ supercrítico, y por que la sustancia activa es el milnaciprán, por ejemplo en forma de clorhidrato.
- 50 10. Excipiente farmacéutico polimérico en forma sólida impregnado por una sustancia activa según la reivindicación 9, caracterizado por que el excipiente es un agente de carga, seleccionado por ejemplo de entre la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas.
- 55 11. Excipiente farmacéutico polimérico en forma sólida impregnado por milnaciprán según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 para su utilización como medicamento.
- 60 12. Excipiente farmacéutico polimérico en forma sólida impregnado por milnaciprán, en particular en forma del enantiómero (1S, 2R), según la reivindicación 11, para su utilización como medicamento que tiene una acción antidepressiva y/o destinado al tratamiento de la depresión, tal como la depresión profunda, la depresión resistente, la depresión psicótica, la depresión inducida por tratamientos con el interferón, de los estados depresivos, del síndrome maniaco-depresivo, de los estados de depresión estacionales, de los episodios depresivos en relación con el estado de salud general y de la depresión debida a sustancias que alteran el humor, de las enfermedades bipolares, de la esquizofrenia, de la ansiedad general, de los estados melancólicos y de marasmos, de las enfermedades debidas al estrés, de los ataques de pánico, de las fobias, de los trastornos post-traumáticos, de la
- 65

5 fobia social, de los trastornos obsesivos-compulsivos, de los desórdenes del comportamiento, de la desintoxicación
toxicomaniaca, de la depresión del sistema inmunitario, de los síndromes de fatiga y de dolor asociado, del síndrome
de fatiga crónica, del autismo, de los trastornos de la atención debidos a la hiperactividad, de los trastornos del
sueño, de los trastornos disfóricos premenstruales, de las enfermedades cardiovasculares, de las enfermedades
neurodegenerativas y de los síndromes de ansiedad y de depresión asociados (enfermedad de Alzheimer, corea de
Huntington, enfermedad de Parkinson), incontinencia urinaria de los trastornos de la alimentación, de la bulimia
neurótica, de la anorexia neurótica, de la obesidad, de la apatía, de la migraña, y/o del síndrome del colon irritable
y/o destinado al tratamiento del síndrome fibromiálgico y/u otros desórdenes funcionales y/o al tratamiento de
10 trastornos psiquiátricos, en particular de los desórdenes del sistema nervioso central, más particularmente
reduciendo al mismo tiempo el riesgo de tendencias suicidas.