

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 235**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/EP2011/073850**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12085236**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11808863 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2654731**

54 Título: **Formulaciones de retardo sólidas basadas en dispersiones sólidas**

30 Prioridad:

**23.12.2010 EP 10196936**

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

**26.01.2017**

73 Titular/es:

**ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG  
(100.0%)  
Mainzer Strasse 81  
65189 Wiesbaden, DE**

72 Inventor/es:

**BERNDL, GUNTHER;  
WEIS, JUERGEN;  
GRANZOW, DIETRICH;  
LIEPOLD, BERND;  
LANDER, UTE y  
WESTEDT, ULRICH**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 598 235 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

Formulaciones de retardo sólidas basadas en dispersiones sólidas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones que comprenden un producto de dispersión sólida procesado en estado fundido, donde un agente activo se dispersa en una matriz polimérica; y métodos para preparar tales formulaciones.

10 Se conocen generalmente las formulaciones producidas por procesamiento en estado fundido para formar una dispersión sólida de un agente activo, tal como un fármaco, en una matriz de polímero(s) termoplástico(s).

15 La extrusión en estado fundido de polímeros solubles en agua, tales como copolímeros de vinil pirrolidona o hidroxipropil celulosa, se describe en las Patentes Europeas EP 0240904 y EP 0240906.

Las características de liberación de fármaco de las dispersiones sólidas, y su estabilidad con el tiempo, pueden verse afectadas por la composición de la matriz de polímero donde se dispersa el fármaco.

20 Por ejemplo, el documento EP 0 544 144 A1 describe formulaciones farmacéuticas de retardo producidas por extrusión en estado fundido, donde la matriz de polímero comprende una mezcla de poli(met)acrilatos solubles en agua e hidroxipropilcelulosa insoluble en agua. Se presenta que estos productos de dispersión sólida retienen sus características de liberación de fármaco con el tiempo, es decir, proporcionan estabilidad en almacenamiento, y permanecen estables bajo esfuerzo mecánico, permitiendo así una liberación regular del fármaco de los comprimidos en el tracto digestivo.

25 En el documento WO 96/25151 se describen dispersiones sólidas procesadas en estado fundido con una matriz de polímero que comprende una mezcla de derivados de celulosa solubles en agua e insolubles en agua. Se presenta que la relación de esta mezcla de polímero determina la velocidad de liberación del fármaco, permitiendo así ajustar el efecto de retardo cuando se usa en formulaciones farmacéuticas.

El copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polietilenglicol Kollicoat IR, libremente soluble en agua, se usa principalmente para la producción de revestimientos de liberación instantánea para comprimidos.

35 El documento WO 2007/115381 describe el uso de copolímeros de injerto de poli(alcohol vinílico) – polietilenglicol, tales como Kollicoat IR, concretamente para producir dispersiones sólidas de fármacos que tienen una solubilidad acuosa y velocidad de disolución bajas, tales como el itraconazol. Se presentó que los productos extruidos de masa fundida que comprendían un 15, 20 o 25 % de itraconazol en una matriz de Kollicoat IR mostraban una liberación de fármaco significativamente más rápida que las mezclas físicas que comprendían 20% de itraconazol vítreo o cristalino. Sin embargo, se observó que un producto extruido de masa fundida que comprendía un 40 % de itraconazol en Kollicoat IR comprendía polimorfos de fármaco, una fase de fármaco vítrea separada y una velocidad de liberación de fármaco significativamente más baja.

45 Janssens *et al.* (*Eur J Pharm Sci* 30:288-294, 2007) presentan que en dispersiones sólidas de itraconazol en Kollicoat IR, el polímero parece ser semicristalino, y que su cristalinidad aumenta durante el proceso de extrusión debido a la exposición al calor y a fuerzas cortantes.

50 Six *et al.* (*J Pharm Sci* 93(1):124-131, 2004) describen dispersiones sólidas preparadas a partir de itraconazol, el polímero de disolución relativamente lenta Eudragit E100 y el polímero de disolución relativamente rápida PVPVA64, que forma un sistema bifásico y muestra mayores velocidades de disolución.

55 En el documento WO 01/34119 se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden un vehículo soluble en agua, tal como polietilenglicol (PEG) y un inhibidor de cristalización tal como polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxipropilcelulosa (HPMC).

60 El documento WO 2010/130278 A2 describe una matriz polimérica para agentes activos que son solubles en agua en pequeñas cantidades. La matriz consiste en poli(copolímeros de éter) y al menos un polímero que es soluble en agua en pequeñas cantidades. Los poli(copolímeros de éter) se obtienen por medio de polimerización de una mezcla de un 30-80 % de N-vinil-lactama, 10-50 % de acetato de vinilo y 10-50 % de poliéter.

65 El documento US 4.769.236 describe una composición de polialquilen glicol polivinilpirrolidona-principio activo amorfo estable que comprende un medicamento y una cantidad estabilizadora e inhibidora de la formación de cristales de entre aproximadamente un 1 y un 50 % en peso/peso con respecto al principio activo de polialquilen glicolpolivinilpirrolidona.

El documento WO 2010/000740 describe un producto de dispersión sólida de un principio activo dispersado en una composición de vehículo polimérico que comprende un homopolímero de vinilpirrolidona y un copolímero de vinilpirrolidona.

- 5 El documento WO 2009/050289 A2 describe un producto de dispersión sólida que comprende al menos un agente farmacéuticamente activo, al menos un agente formador de matriz farmacéuticamente aceptable y al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

10 Como se describe arriba, existen propuestas para ajustar las propiedades fisicoquímicas de productos de dispersión sólida por medio de combinaciones específicas de polímeros. No obstante, existe la necesidad de identificar más combinaciones de polímeros que permitan la preparación de productos de dispersión sólida y un ajuste preciso de la velocidad de liberación del fármaco de un agente activo dispersado en el mismo.

15 Aunque se ha sugerido Kollicoat IR como un vehículo en productos de dispersión sólida procesados en estado fundido, en algunos casos se han observado niveles inaceptables de cristalinidad del fármaco residual. Esto indicaría que el poder de disolución de Kollicoat IR para algunos fármacos escasamente solubles, es insuficiente. También, son indeseables las altas temperaturas de extrusión necesarias para obtener una masa fundida homogénea.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que mezclas de copolímeros de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquilen glicol, tales como Kollicoat IR, y polímeros termoplásticos de N-vinil-lactama, se pueden usar como polímeros de matriz para dispersiones sólidas de fármaco, donde la velocidad de liberación del fármaco se puede ajustar por medio de la relación de dichos polímeros.

## 25 **Sumario de la invención**

De esta manera, la invención proporciona una formulación que comprende un producto de dispersión sólida procesado en estado fundido, que comprende, con respecto al peso total del producto de dispersión sólida:

- 30 (a) uno o más agentes activos;  
 (b) de un 10 a un 90 % (p/p) de al menos un polímero termoplástico de N-vinil-lactamas farmacéuticamente aceptable; y  
 (c) de un 5 a un 60 % (p/p) de al menos un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquilen glicol, farmacéuticamente aceptable.

35 El producto de dispersión sólida comprende una matriz de los polímeros farmacéuticamente aceptables (b) y (c), donde el(los) agente(s) activo(s) se distribuye(n) de forma homogénea.

40 La matriz formada por los polímeros (b) y (c) puede ser una mezcla homogénea de dichos polímeros, que es química y físicamente uniforme, o consiste solo en una fase (como se define en termodinámica).

45 Alternativamente, la mezcla de polímeros (b) y (c) puede formar un sistema de multicomponente de fases separadas o microfases separadas que comprende dos o más fases que son inmiscibles entre sí. De esta manera, un polímero puede formar dominios que se interdispersan en el otro polímero, o dos polímeros forman una estructura co-continua, donde las fases de polímeros individuales se entrelazan y se traban. En los casos en donde los polímeros forman dos o más fases que no son miscibles entre sí, el agente activo puede estar presente en la fase del polímero de injerto o en la fase de polímero termoplástico, o en ambas. La concentración del agente activo presente en las fases individuales viene determinada por su coeficiente de distribución.

50 Además, la invención proporciona un método para preparar la formulación descrita en la presente memoria, comprendiendo el método:

- 55 (a) preparar una masa fundida homogénea de una mezcla que comprende uno o más agentes activos; de un 10 a un 90 % (p/p) de al menos un polímero termoplástico de N-vinil-lactama farmacéuticamente aceptable; y de un 5 a un 60 % (p/p) de al menos un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquilen glicol, farmacéuticamente aceptable; con respecto al peso total de la mezcla;  
 (b) forzar la masa fundida obtenida de este modo a través de una o más boquillas; y  
 (c) permitir que la masa fundida se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

## 60 **Breve sumario de las figuras**

La figura 1 muestra la liberación de ibuprofeno a partir de productos de dispersión sólida que comprenden ibuprofeno, Kollidon VA64 y porcentajes variables de Kollicoat IR.

65 La figura 2 muestra la liberación de ibuprofeno a partir de productos de dispersión sólida que comprenden ibuprofeno y Kollidon K17, y porcentajes variables de Kollicoat IR.

La figura 3 muestra la liberación de fenofibrato a partir de productos de dispersión sólida que comprenden fenofibrato y Kollidon VA64, y porcentajes variables de Kollicoat IR.

5 La figura 4 muestra la liberación de fenofibrato a partir de productos de dispersión sólida que comprenden fenofibrato y Kollidon K17, y porcentajes variables de Kollicoat IR.

La figura 5 muestra la liberación de paracetamol a partir de productos de dispersión sólida que comprenden paracetamol y Kollidon VA64, y porcentajes variables de Kollicoat IR.

10 La figura 6 muestra la liberación de paracetamol a partir de productos de dispersión sólida que comprenden paracetamol y Kollidon K17, y porcentajes variables de Kollicoat IR.

### Descripción detallada de la invención

15 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que no causa toxicidad aguda cuando la formulación de la invención que lo comprende se administra en una cantidad que es la requerida para tratamiento médico o cosmético, o profilaxis médica, o que se toma por consumo de la ingesta máxima recomendada de un producto nutricional que comprende la formulación de la invención. Convenientemente, todos los componentes de la formulación de la presente invención son farmacéuticamente  
20 aceptables.

Los polímeros termoplásticos farmacéuticamente aceptables usados en el producto de dispersión sólida descritos en la presente memoria, son polímeros capaces de actuar como un disolvente sólido fundible. Forman una matriz para la dispersión, y en particular para la disolución, del(de los) agente(s) activo(s). Preferiblemente, dichos polímeros son  
25 al menos parcialmente solubles o hinchables en medios acuosos, convenientemente en las condiciones de uso, en particular en las condiciones fisiológicas del tracto digestivo si la formulación se destina a la administración oral. Del modo más preferido, dichos polímeros son polímeros solubles en agua.

Los polímeros termoplásticos de N-vinil-lactamas farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en homopolímeros y copolímeros de N-vinil-pirrolidona, por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP), y copolímeros de N-vinil-pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo, o mezclas de uno o más de los mismos. Los ejemplos incluyen copolímeros de un 60 % (p/p) de 1-vinil-2-pirrolidona y un 40 % (p/p) de acetato de vinilo, tales como Kollidon VA 64 (BASF), y homopolímeros de 1-vinil-2-pirrolidona tales como Kollidon K17.

35 La expresión "copolímero de injerto" se refiere a un copolímero donde cadenas de un primer polímero se injertan en una segunda cadena de polímero. En otras palabras, un copolímero de injerto tiene cadenas de polímero de una clase "de crecimiento" de los lados de las cadenas de polímero con una composición química diferente.

El copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquilen glicol farmacéuticamente aceptable presente en el producto de dispersión sólida descrito en la presente memoria es un copolímero, donde las cadenas de un polímero de alcohol vinílico crecen en los lados de cadenas de polialquilen glicol.

Los copolímeros de injerto se pueden obtener injertando poli(óxidos de alquileo) con acetato de vinilo, iniciándose la copolimerización de injerto por medio de radicales libres. Para este propósito, se pueden usar iniciadores de polimerización convencionales que se descomponen en radicales libres en las condiciones de polimerización. Alternativamente, la polimerización se inicia por medio de radiación de alta energía.

Un método de preparación de los copolímeros de injerto consiste en disolver los poli(óxidos de alquileo) adecuados en acetato de vinilo, agregar un iniciador de polimerización y llevar a cabo la polimerización de forma continua o por lotes. Otro posible procedimiento es uno semicontinuo, donde se toma inicialmente una parte, por ejemplo un 10% de la mezcla objeto de polimerización, y que consiste en poli(óxido de alquileo), acetato de vinilo e iniciador, y se calienta hasta la temperatura de polimerización y, una vez que ha comenzado la polimerización, se agrega el resto de la mezcla objeto de polimerización a medida que transcurre la polimerización. Los copolímeros de injerto también se pueden obtener si se toma inicialmente el poli(óxido de alquileo) y se calienta a la temperatura de la polimerización, y el acetato de vinilo y el iniciador se agregan al mismo tiempo, por lotes o preferentemente de forma continua.

La hidrólisis de los copolímeros de injerto, que conduce a copolímeros de injerto que contienen unidades de alcohol vinílico, se lleva a cabo agregando una base, tal como NaOH o KOH, o un ácido, y si se requiere, calentando la mezcla. Los polímeros de este tipo se describen en la Patente Europea EP 0219048 y el documento DE 10 77 430.

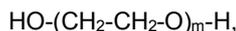
Preferiblemente se usa poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio expresado en número de 2,000 a 100,000, en particular de 4,000 a 50,000 como la base de injerto. La relación en peso de polialquilen glicol con respecto a polímero de alcohol vinílico en dicho copolímero de injerto está normalmente dentro del intervalo de 1:0.2 a 1:10, preferentemente de 1:0.5 a 1:6. Se puede hidrolizar hasta un 15 % de los grupos acetato de un copolímero de injerto de acetato de vinilo - polialquilen glicol. El copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquilen

usado de acuerdo con la invención tiene de manera apropiada un valor de K de acuerdo con Fikentscher de 10 a 200, preferentemente de 20 a 100 (determinado en una solución al 1 % de concentración en peso en acetato de etilo a 25 °C).

- 5 En una realización, las cadenas de polímero de vinilo del copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquileno son cadenas de poli(alcohol vinílico) con la estructura general:



- 10 y las cadenas de polialquilen glicol tienen la estructura general:



- 15 donde  $n$  es de 250 a 1000, en particular de 650 a 850; y  $m$  es de 100 a 500, en particular de 200 a 300. El símbolo "n" indica el número de unidades de repetición de una cadena individual de poli(alcohol vinílico) y En se pretende que haga referencia al número total de unidades de repetición de alcohol vinílico por molécula de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquileno.

- 20 Los copolímeros de injerto preferidos de poli(alcohol vinílico) - polietilenglicol, por ejemplo, Kollicoat IR (disponible en BASF AG, Ludwigshafen, Alemania), están formados por aproximadamente un 75 % (p/p) de unidades de poli(alcohol vinílico) (PVA) y aproximadamente un 25 % (p/p) de unidades de polietilenglicol (PEG), y opcionalmente un 0,3 % (p/p) de sílice coloidal, que puede mejorar las propiedades de flujo del copolímero de injerto. Dichos copolímeros de injerto de poli(alcohol vinílico) - polietilenglicol incluyen los que tienen una viscosidad de aproximadamente 90 mPa·s a aproximadamente 140 mPa·s, en particular de aproximadamente 115 mPa·s, en una solución acuosa al 20 % (p/p); y los que tienen un peso molecular medio expresado en número de aproximadamente 45,000 Dalton.

- 25 En una realización de la invención, la relación en peso del(de los) copolímero(s) de injerto de poli(alcohol vinílico) – polialquilen glicol con respecto al(a los) polímero(s) termoplástico(s) de N-vinil-lactama es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:8, en particular de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5.

- 30 El producto de dispersión sólida descrito en la presente memoria puede comprender aproximadamente de un 1 hasta un 60 % (p/p), por ejemplo hasta un 40 % (p/p), hasta un 30 % (p/p), hasta un 20 % (p/p), o aproximadamente de un 1 a aproximadamente un 10 % (p/p), de uno o más agente(s) activo(s), con respecto al peso total del producto.

- 35 En particular, el(los) agente(s) activo(s) comprendido(s) en el producto de dispersión sólida descrito en la presente memoria pueden estar seleccionados entre el grupo que comprende agentes farmacéuticamente activos, agentes cosméticamente activos y complementos nutricionales. La invención es particularmente útil para compuestos insolubles en agua o escasamente solubles en agua (o "lipofílicos"). Los compuestos se consideran insolubles en agua o escasamente solubles en agua cuando su solubilidad en agua a 25 °C es menor de 1 g/100 ml.

Los ejemplos de principios farmacéuticamente activos adecuados incluyen, sin limitación:

- 45 fármacos analgésicos y antiinflamatorios tales como fentanilo, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, diclofenaco sódico, fenopropeno, ácido acetilsalicílico, cetoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, meloxicam, tramadol, e inhibidores de COX-2 tales como celecoxib y rofecoxib;

fármacos antiarrítmicos tales como procainamida, quinidina y verapamilo;

- 50 agentes antibacterianos y anti-protozoos, tales como amoxicilina, ampicilina, penicilina benzatina, bencilpenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefprozilo, cefuroxima axetilo, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de kanamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, nortloxacina, ofloxacina, oxacilina, fenoximetil-penicilina potásica, pirimetamina-sulfadoxima e estreptomina;

anticoagulantes como varfarina;

- 60 antidepresivos como amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepinina, doxepina, fluoxetina, reboxetina, amineptina, selegilina, gepirona, imipramina, carbonato de litio, mianserina, milnacipran, nortriptilina, paroxetina, sertralina y 3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

fármacos antidiabéticos como glibenclamida y metformina;

65

- fármacos antiepilépticos como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbitona, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, valpromida y vigabatrina;
- 5 agentes antifúngicos como anfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbinafina y voriconazol;
- antihistamínicos como astemizol, cinarizina, ciproheptadina, decarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunarizina, levocabastina, loratadina, norastemizol, oxatomida, prometazina y terfenadina;
- 10 fármacos antihipertensivos como captoprilo, enalaprilo, ketanserina, lisinoprilo, minoxidilo, prazosina, ramiprilo, reserpina, terazosina y telmisartan;
- agentes antimuscarínicos como sulfato de atropina e hioscina;
- 15 agentes antineoplásicos y antimetabolitos, tales como los compuestos de platino como cisplatino y carboplatino; taxanos como paclitaxel y docetaxel; tecanos como camptotecina, irinotecan y topotecan; alcaloides de vinca como vinblastina, vindecina, vincristina y vinorelbina; derivados de nucleósido y antagonistas del ácido fólico como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina y metotrexato; agentes alquilantes como las mostazas de nitrógeno, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, clormetina, ifosfamida, melfalan, o las nitrosoureas, por ejemplo, carmustina, lomustina, u otros agentes alquilantes, por ejemplo busulfan, dacarbazina, procarbazina, tiotepa; antibióticos como daunorrubicina, doxorrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomicina y mitomicina; anticuerpos de HER 2 como trastuzumab; derivados de podofilotoxina tales como etopósido y tenipósido; inhibidores de farnesil transferasa; derivados de antraquinon como mitoxantron;
- 20
- 25 fármacos anti-migraña como alniditan, naratriptan y sumatriptan;
- fármacos anti-Parkinson como mesilato de bromocriptina, levodopa y selegilina;
- 30 agentes antipsicóticos, hipnóticos y sedantes tales como alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromazina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, 9-hidroxi-risperidona, lorazepam, mazapertina, olanzapina, oxazepam, pimozida, pipamperona, piracetam, promazina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida, temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ziprasidona y zolpidem;
- 35 agentes contra accidente cerebrovascular tales como lubeluzol, óxido de lubeluzol, riluzol, aptiganel, eliprotilo y remacemida;
- antitusivos como dextrometorfano y levodropropizina;
- 40 antiviricos como aciclovir, ganciclovir, lovirida, tivrapiña, zidovudina, lamivudina, zidovudina/lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir e hidroxiurea;
- agentes bloqueadores del adrenoceptor beta, tales como atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol y propanolol;
- 45 agentes inotrópicos cardiacos como amrinona, digitoxina, digoxina y milrinona;
- corticosteroides como dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;
- 50 desinfectantes como clorhexidina;
- diuréticos como acetazolamida, furosemida, hidroclorotiazida e isosorbida;
- 55 enzimas;
- agentes gastrointestinales como cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalazina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcisaprida, olsalazina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel y sulfasalazina;
- 60 hemostáticos como el ácido aminocaproico;
- compuestos inhibidores de proteasa de VIH como ritonavir, lopinavir, indinavir, saquinavir, 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)-fenilmetil-hexanoil-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida, 1-naftoxiacetil-beta-metilthio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil 1,3-tiazolidin-4-t-butilamida, 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metilthio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidin-4-t-butilamida, [1S-[1R-(R-),2S\*])-N'-[3-[[[(1,1-
- 65

dimetiletilamino]carbonil](2-metilpropil)-amino]-2hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]-butanodiamida, amprenavir; DMP-323; DMP-450; nelfinavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, darunavir, RO033-4649, fosamprenavir, P-1946, BMS 186,318, SC-55389a; BILA 1906 BS, tipranavir;

- 5 agentes reguladores de lípidos como atorvastatina, fenofibrato, ácido fenoffrírico, lovastatina, pravastatina, probucol y simvastatina;
- anestésicos locales como benzocaína y lignocaína;
- 10 analgésicos opioides como buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona y morfina;
- fármacos parasimpaticomiméticos y anti-demencia tales como AIT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tacrina, donepezilo, rivastigmina, sabcomelina, talsaclidina, xanomelina,
- 15 memantina y lazabemida;
- péptidos y proteínas como anticuerpos, becaplermina, ciclosporina, tacrolimo, eritropoyetina, inmunoglobulinas e insulina;
- 20 hormonas sexuales tales como estrógenos: estrógenos conjugados, etiniloestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona; progestágenos; acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, 17-desacetil-norgestimato, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-ceto-desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxi-progesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, progesterona y acetato de quingestanol;
- 25 agentes estimuladores como sildenafilo, vardenafilo;
- vasodilatadores como amlodipina, buflomedilo, nitrato de amilo, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, lidoflazina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxpentifilina y tetranitrato de pentaeritritol;
- 30 sus N-óxidos, sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus hidratos, sus solvatos, sus formas estereoquímicamente isoméricas, y sus polimorfos.
- 35 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal de adición de ácido que se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base del principio activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados.
- Los principios activos que contienen un protón ácido se pueden convertir en sus formas no tóxicas de sal de adición de metal o amina por medio de tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.
- 40 La expresión "sal de adición" también comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que pueden formar los principios activos. Los ejemplos de estas formas son los hidratos, alcoholatos y similares.
- 45 Las formas de N-óxido de los principios activos comprenden los principios activos donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados formando el denominado N-óxido.
- La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" define todas las formas estereoisoméricas posibles que pueden tener los principios activos. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*, y los principios activos que contienen uno o más enlaces dobles pueden tener la configuración *E* o *Z*.
- 50 El producto de dispersión sólida descrito en la presente memoria puede comprender adicionalmente al menos un plastificante, por ejemplo, de un 5 % a un 20 % (p/p) de al menos un plastificante.
- 55 Como se usa en la presente memoria, el término "plastificante" incluye todos los compuestos capaces de plastificar los polímeros presentes en el producto de dispersión sólida. El plastificante debería ser capaz de reducir la temperatura de transición vítrea o punto de reblandecimiento del(de los) polímero(s) para permitir una temperatura de procesado más baja, el par del extrusor y la presión durante el proceso de extrusión de la masa fundida caliente. Generalmente los plastificantes también reducen la viscosidad de una masa fundida de polímero, permitiendo de este modo reducir la temperatura de procesado y el par del extrusor durante la extrusión de la masa fundida caliente.
- 60 Los plastificantes útiles en la invención incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, polímeros de peso molecular bajo, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de peso molecular bajo que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros de multibloque, polímeros de bloque individual, y poli(etilenglicol).
- 65

Dichos plastificantes pueden ser etilenglicol, propilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estireno glicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de poli(etilenglicol), éter monoisopropílico de monopropilenglicol, éter monoetilico de propilenglicol, éter monoetilico de etilenglicol, éter monoetilico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, citrato de trietilo, citrato de acetilo y trietilo, citrato de tributilo y glicolato de alilo. Todos estos plastificantes están disponibles comercialmente a partir de fuentes como Aldrich o Sigma Chemical Co.

Los plastificantes basados en PEG están disponibles comercialmente o se pueden preparar por medio de una variedad de métodos, como los que se describen en "Poly (ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications" (J. M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY), cuyas consideraciones se incorporan por referencia en la presente. Los ejemplos incluyen polietilenglicoles que tienen un peso molecular medio expresado en número de 600 a 6.000 Dalton, en particular de 1.000 a 2.000 Dalton.

La cantidad usada de plastificante en la formulación dependerá de su composición, propiedades físicas, efecto sobre el polímero objeto de plastificado, interacción con otros componentes de la formulación, capacidad para solubilizar el compuesto terapéutico, u otros factores que se consideran en la preparación de las formulaciones farmacéuticas. La cantidad de plastificante presente en la formulación afecta sus propiedades. A modo de ejemplo, cuando el plastificante es PEG, su contenido generalmente no rebasará aproximadamente un 40 % (p/p) de la formulación.

En la formulación de la invención se pueden incluir diversos aditivos, por ejemplo lubricantes, cargas, desintegrantes, conservantes o estabilizadores, tales como antioxidantes, estabilizadores de la luz, agentes de neutralización de radicales y estabilizadores contra ataque microbiano, colorantes tales como colorantes azo, pigmentos orgánicos o inorgánicos como los óxidos de hierro o dióxido de titanio, o colorantes de origen natural, reguladores de pH, y también compuestos que alteran o enmascaran el sabor u olor de la formulación, tales como edulcorantes, aromatizantes y fragancias.

La matriz del producto de dispersión sólida se forma por medio del(de los) copolímero(s) de injerto de poli(alcohol vinílico) – polialquilen glicol; los polímeros termoplásticos de N-vinil-lactama; y opcionalmente el plastificante presente. Se prefiere particularmente que el(los) agente(s) activo(s) en el producto de dispersión sólida esté(n) presente(s) en un estado esencialmente no cristalino. Esto abarca un estado donde los dominios esencialmente amorfos del(de los) agente(s) activo(s) se intercala(n) en la matriz, y un estado donde el(los) agente(s) activo(s) se dispersa(n) molecularmente en la matriz o, cuando la matriz está formada por un sistema de multicomponente de fases separadas, en al menos una de las fases del polímero que constituye el sistema de multicomponente. Cuando dicha dispersión del(de los) agente(s) activo(s) en la fase de polímero es tal que el sistema de agente activo y el polímero es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad, dicha dispersión sólida se denomina "solución sólida" o "dispersión molecular". El estado de dispersión molecular corresponde a la homogeneización máxima posible del agente activo en la fase de polímero.

Se pueden usar métodos analíticos conocidos para investigar el estado de estas dispersiones sólidas, por ejemplo calorimetría de barrido diferencial (DSC) o mediciones de la dispersión de rayos X de ángulo amplio (mediciones WAXS). La medición analítica de DSC de un estado esencialmente no cristalino carece del pico de fusión que tiene lugar con la sustancia cristalina pura y normalmente es endotérmico. Otra posibilidad para identificar un estado esencialmente no cristalino es la reducción de intensidad y/o ausencia de señales típicas de difracción de rayos X en el análisis WAXS.

El producto de dispersión sólida se puede producir mezclando uno o más agentes activos, uno o más polímero(s) termoplástico(s) de N-vinil-lactamas farmacéuticamente aceptables, y también uno o más copolímero(s) de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquilen glicol farmacéuticamente aceptables; calentar la mezcla para obtener una masa fundida homogénea; y permitir que la masa fundida solidifique para obtener un producto de dispersión sólida. La expresión "masa fundida" y el término "fusión" se deben interpretar en sentido amplio. Para los fines de la presente memoria, estos términos no solo significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido, sino que también se refieren a una transición a un estado vítreo o un estado gomoso, y en el cual es posible que un componente de la mezcla se intercale en el otro de forma más o menos homogénea. En casos particulares, un componente se funde y el otro u otros componente(s) se disuelve en la masa fundida, formando de este modo una solución que, tras enfriamiento, puede formar una dispersión sólida que tiene propiedades de disolución ventajosas. La mezcla y calentamiento se llevan a cabo convenientemente en un mezclador o amasador que dispone de una camisa para el calentamiento.

Un método preferido para producir la formulación de la presente invención comprende:

- (a) mezclar uno o más agentes activos; de un 10 a un 90 % (p/p) de al menos un polímero termoplástico de N-vinil-lactama farmacéuticamente aceptable; y de un 5 a un 60 % (p/p) de al menos un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquilen glicol, farmacéuticamente aceptable; con respecto al peso total de la mezcla;
- (b) calentar la mezcla para obtener una masa fundida homogénea;
- (c) forzar la masa fundida obtenida de este modo a través de una o más boquillas; y
- (d) permitir que la masa fundida solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

Las etapas (a) a (c) se pueden efectuar en uno o más aparatos adecuados para este propósito, tales como un extrusor o un extrusor amasador. Preferiblemente la mezcla se somete a una acción de mezcla en una sección de mezcla del extrusor.

- 5 Los extrusores son conocido de por sí. Un extrusor comprende un alojamiento o recipiente dividido en varias secciones en una dirección longitudinal. En el lado aguas arriba del extrusor se proporciona una abertura para alimentar el(los) agente(s) activo(s), el(los) polímero(s) termoplástico(s) de N-vinil-lactama farmacéuticamente aceptable(s), el(los) copolímero(s) de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquilenglicol farmacéuticamente aceptable, y cualesquiera componentes adicionales, tal como plastificante(s) y/o aditivos descritos en la presente memoria.
- 10 Normalmente, se coloca una tolva sobre esta abertura de tal manera que los ingredientes, normalmente en forma de polvos, puedan alimentarse fácilmente al recipiente del extrusor. El recipiente termina, en la dirección de transporte, en una boquilla, a través de la cual se expulsa la dispersión.

- 15 El extrusor comprende al menos un eje rotatorio. Alternativamente, puede comprender dos o hasta seis ejes rotatorios. Los ejes pueden ser co-rotatorios o contra-rotatorios. Los elementos de procesado dispuestos sobre ejes adyacentes se engranan estrechamente entre sí.

- 20 Cada eje lleva una pluralidad de elementos de procesado dispuestos axialmente uno detrás de otro. Los elementos de procesado definen una sección de alimentación y transporte, al menos una sección de mezcla, y una sección de descarga. La sección de alimentación y transporte está colocada aguas arriba en la posición más lejana, cerca de la tolva del extrusor; al menos la sección de mezcla está colocada aguas abajo de la sección de alimentación y transporte; y la sección de descarga está colocada aguas abajo en la posición más lejana, cerca de la abertura de descarga del extrusor. La expresión "aguas abajo", como se usa en la presente memoria, se refiere a la dirección donde se transporta el material en el extrusor, es decir, la dirección de transporte.

- 25 Los elementos de proceso de la sección de alimentación y transporte, y también de la sección de descarga, están formados por elementos de tipo husillo. Preferentemente, estos elementos de tipo husillo forman un husillo sinfín que tiene la dirección de alimentación y un vuelo de paso uniforme. De esta manera, en la sección de alimentación y transporte el polvo se alimenta en el extrusor y es transportado en dirección aguas abajo, por ejemplo a una velocidad de alimentación de 0,5 a 1,5 h o de 0,5 a 1,0 kg/h.

- 35 En la(s) sección(es) de mezcla, el material por procesar se homogeneiza por medio de mezcla o amasado. Convencionalmente se utilizan medios de paletas o bloques de amasado para amasar y plastificar las mezclas farmacéuticas. Estos bloques de amasado consisten en discos de leva mutuamente desplazados un ángulo en una dirección periférica. Los discos de leva tienen caras colindantes que son perpendiculares a la dirección de transporte general en el extrusor. Alternativamente, la(s) sección(es) de mezcla está(n) definida(s) por elemento(s) de proceso que comprende(n) un elemento de mezcla que deriva de un elemento de tipo husillo. Se pretende que un elemento de mezcla "derivado de un elemento de tipo husillo" signifique un elemento cuya forma básica es la de un elemento de husillo, pero que ha sido modificado de modo que ejerza un efecto de combinación o mezcla además de un efecto de transporte. El elemento de tipo husillo subyacente puede tener un elemento de husillo de vuelo positivo (alimentación positiva, "de mano derecha"), puede tener un elemento de husillo de vuelo inverso (alimentación negativa, de "mano izquierda"), o una combinación de los mismos. Un elemento de mezcla preferido tiene una pluralidad de partes de anillo concéntricas formadas por ranuras transformadas en un elemento de tipo husillo. Por lo tanto, el elemento de mezcla tiene un vuelo de husillo continuo, que está interrumpido solo por las ranuras transformadas con las porciones de anillo. Ventajosamente, el elemento de mezcla comprende partes del husillo entre las partes de anillo, que primero causan una acumulación de presión que fuerza la sustancia a través del espacio anular entre el alojamiento del extrusor, y las partes de anillo con acción cortante y estiramiento; luego se reduce de nuevo la presión.

- 50 El eje del extrusor puede comprender adicionalmente una o más sección(es) de vuelo inverso, preferiblemente dispuestas después de la (última) sección de mezcla, y definidas por elementos de vuelo inverso. Un elemento de vuelo inverso tiene un husillo con un vuelo inverso con respecto a los elementos de tipo husillo que se pueden disponer en la sección de alimentación y transporte que definen la dirección de transporte general del extrusor. De este modo, el elemento de vuelo inverso transporta el material en una dirección opuesta con respecto a la dirección de transporte general del extrusor, y sirve para crear suficiente contrapresión para permitir un grado deseado de mezcla y/o homogeneización. El elemento de vuelo inverso está diseñado para prensar el material transportado en el extrusor. Por lo tanto, también se puede denominar un elemento de contrapresión.

- 60 Las sustancias que se alimentan al extrusor se funden para homogeneizar la masa fundida y para dispersar, o preferiblemente disolver, eficazmente el agente activo en la matriz. "Fusión" significa la transición a un estado líquido o gomoso donde es posible que un componente se intercale homogéneamente en el otro. Normalmente la fusión implica calentar por encima del punto de reblandecimiento del polímero. Normalmente, la temperatura máxima de fusión está dentro del intervalo de 70 a 200 °C, por ejemplo de 110 a 190 °C, preferiblemente no más de 160 °C, por ejemplo no más de 140 °C.

65

El alojamiento del extrusor se calienta para formar una masa fundida a partir de las sustancias alimentadas en el extrusor. Se apreciará que las temperaturas de trabajo también se determinan por medio del tipo de extrusor o el tipo de configuración usada dentro del extrusor. Una parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en el extrusor puede ser proporcionada por elementos de calentamiento, mientras que la fricción y corte del material en el extrusor también pueden proporcionar a la mezcla una cantidad sustancial de energía y contribuir a la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

Para obtener una distribución homogénea y un grado suficiente de dispersión del agente activo, la masa fundida se mantiene en el recipiente caliente del extrusor de la masa fundida durante un tiempo suficiente.

El producto extruido que sale del extrusor varía de pastoso a viscoso. Antes de dejar que se solidifique el producto extruido, éste se conforma directamente, prácticamente con cualquier forma deseada. La conformación del producto extruido se puede efectuar convenientemente por medio de una calandria con dos rodillos contra-rotatorios con depresiones mutuamente coincidentes sobre su superficie. Usando rodillos con diferentes formas de depresiones se puede obtener una amplia gama de forma de comprimidos. Si los rodillos no tienen depresiones sobre su superficie se pueden obtener películas. Alternativamente, el producto extruido se moldea con la forma deseada por medio de moldeo por inyección. Alternativamente, el producto extruido se somete a extrusión de perfil y se corta en piezas, ya sea antes (corte en caliente) o después de la solidificación (corte en frío).

Opcionalmente, el producto de dispersión sólida que resulta de dicho proceso de extrusión de masa fundida se muele o tritura para formar gránulos. Después, los gránulos se pueden compactar. La compactación significa un procedimiento por medio del cual una masa en forma polvo que comprende los gránulos se condensa bajo presión elevada para obtener un producto compacto con porosidad baja, por ejemplo, un comprimido. La compresión de la masa de polvo normalmente se hace en una prensa para comprimidos, más específicamente en un troquel de acero entre dos punzones móviles.

Para la administración oral de las formulaciones de la invención se pueden usar una diversidad de formas farmacéuticas que comprenden formas líquidas o semisólidas tales como emulsiones, microemulsiones y suspensiones, y formas sólidas como gránulos, cápsulas, microgránulos, polvos o comprimidos.

Las emulsiones y microemulsiones pueden ser del tipo aceite en agua o agua en aceite, y contienen las formulaciones de la invención como fase dispersa o dispersante. Estas emulsiones o microemulsiones se pueden estabilizar con la presencia de emulsionantes conocidos usados para este propósito.

Los gránulos consisten en granos sólidos de las formulaciones de la invención, representando cada grano un conglomerado de partículas de polvo. Preferentemente, se usa un lubricante para compactar los gránulos. Los lubricantes adecuados están seleccionados entre polietileno glicol (por ejemplo, que tiene un Mw de 1.000 a 6.000), estearatos de magnesio y calcio, estearil fumarato de sodio y similares. Al usuario se le pueden ofrecer preparaciones de una sola dosis, por ejemplo gránulos envasados en una bolsa pequeña (bolsita), una bolsa de papel o un frasco pequeño, o preparados de multidosis que requieren las dimensiones apropiadas. Sin embargo, en muchos casos dichos gránulos no representan la forma de fármaco real, sino que son intermedios en la fabricación de formas farmacéuticas particulares, por ejemplo gránulos de comprimido que se deben someter a compresión para dar lugar a comprimidos, gránulos de cápsula para envasado en cápsulas de gelatina duras, o gránulos instantáneos o gránulos para suspensión oral para disolución en agua antes de su ingestión.

Como cápsulas, las formulaciones de la invención normalmente se envasan en una cubierta dura formada por dos piezas acopladas entre sí o una cubierta blanda cerrada de una pieza, que pueden variar en forma y tamaño. Asimismo es posible encerrar o envolver o intercalar las formulaciones de la invención en una matriz polimérica adecuada, es decir, microcápsulas y microesférulas. Las cápsulas duras y blandas consisten principalmente en gelatina, aunque las blandas tienen un contenido adecuado de sustancias plastificantes tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de gelatina dura se usan para albergar formulaciones de la invención que tienen una consistencia sólida, por ejemplo gránulos, polvos o microgránulos. Las cápsulas de gelatina blandas son particularmente adecuadas para formulaciones con consistencia semisólida y, si se requiere, también consistencia líquida viscosa.

Los microgránulos son gránulos de las formulaciones de la invención, en el intervalo de tamaño de partícula de aproximadamente 0,5 a 2 mm de diámetro. Se prefieren con una distribución estrecha del tamaño de partícula, preferiblemente de 0,8 a 1,2 mm, y con forma esencialmente redonda.

Los comprimidos son preparaciones sólidas, en particular para uso oral. El significado de "administración oral", dentro del marco de la presente invención es, en particular, el mismo que la expresión "administración peroral" o "ingestión"; así, los comprimidos son para absorción o acción del agente activo en el tracto gastrointestinal. Realizaciones particulares son comprimidos recubiertos, comprimidos de multicapa, comprimidos laminados, comprimidos con liberación modificada del agente activo, comprimidos de matriz, comprimidos efervescentes, comprimidos o píldoras masticables. Las formulaciones de la invención normalmente comprenden al menos una parte de los excipientes de comprimido necesarios, tales como aglutinantes, cargas, sustancias de deslizamiento y

lubricantes y desintegrantes. Los comprimidos de las formulaciones de la invención, si fuera necesario, también pueden comprender otros excipientes adecuados, por ejemplo excipientes que ayudan a la formación del comprimido, tales como lubricantes y sustancias de deslizamiento, por ejemplo, estearatos de magnesio, aluminio y calcio, talco y siliconas, grasas animales o vegetales, especialmente en forma hidrogenada y las que son sólidas a temperatura ambiente. Los comprimidos recubierto comprenden adicionalmente materiales de revestimiento adecuados, por ejemplo agentes de revestimiento de película con coadyuvantes de revestimiento, especialmente los que se mencionan a continuación. Los comprimidos revestidos incluyen, en particular, comprimidos revestidos con azúcar y comprimidos revestidos con película.

Los polvos son sólidos finamente dispersados de las formulaciones de la invención, normalmente con tamaños de partícula menores de 1 mm. Las afirmaciones anteriores acerca de los gránulos se aplican de forma correspondiente.

El producto de dispersión sólida descrito en la presente memoria muestra la liberación retardada del(de los) agente(s) activo(s) presente(s) en medios acuosos ambientales, en comparación con las dispersiones sólidas que no comprenden copolímero(s) de injerto de poli(alcohol vinílico) – polialquilen glicol sino más bien una cantidad igual del polímero(s) de N-vinil-lactama. La liberación de los agentes activos a partir de los productos de dispersión sólida se puede determinar de acuerdo con el capítulo <711> Disolución de Farmacopea de los Estados Unidos (USP 33, 2010), usando el aparato 2 USP (paletas) y 500 ml de medio de disolución, a una temperatura de 37 °C y velocidad de agitación de 50 rpm. El(los) agente(s) activo(s) disuelto(s) se puede(n) detectar por medio de HPLC y fotometría de UV/Vis.

La liberación de un 80 % del(de los) agente(s) activo(s) de una dispersión sólida como la que se describe en la presente memoria, que comprende un 20 % (p/p) de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) – polialquilenglicol, por ejemplo un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) – polietilenglicol, tal como Kollicoat IR, puede tardar al menos un 10 %, por ejemplo al menos un 20 %, al menos un 40 %, al menos un 100 % y hasta un 200 % más tiempo que una dispersión sólida que no comprenda el(los) copolímero(s) de injerto de poli(alcohol vinílico) – polialquilen glicol, sino una cantidad igual del polímero(s) de N-vinil-lactama. La liberación de un 80 % del(de los) agente(s) activo(s) de una dispersión sólida como la que se describe en la presente memoria, que comprende un 40 % (p/p) de copolímero(s) de injerto de poli(alcohol vinílico) – polialquilenglicol, por ejemplo un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) – polietilen glicol, tal como Kollicoat IR, puede tardar al menos un 50 %, por ejemplo al menos un 100 %, al menos un 150 %, al menos un 200 %, al menos un 300 % y hasta un 1000 % más tiempo que una dispersión sólida que no comprenda el(los) copolímero(s) de injerto de poli(alcohol vinílico) – polialquilenglicol, sino una cantidad igual del(de los) polímero(s) de N-vinil-lactama.

El uso de una mezcla del(de los) polímero(s) termoplástico(s) de N-vinil-lactamas con el(los) copolímero(s) de injerto de poli(alcohol vinílico) – polialquilenglicol, permite lograr una viscosidad que se puede ajustar.

### Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de productos de dispersión sólida

Se prepararon productos de dispersión sólida que tenían las composiciones indicadas en las Tablas 1-3, de la siguiente manera:

Se produjeron mezclas del compuesto farmacéutico, el(los) polímero(s) y excipiente(s) mezclando en seco los ingredientes indicados en la TABLA 1, usando un mezclador de rotor de laboratorio GT95 (Rotor Lips AG, Uetendorf, Suiza). Después, los ingredientes se fundieron y se procesaron usando un extrusor de doble husillo de laboratorio (Haake PTW 16 mm, Thermo Scientific, Karlsruhe, Alemania), equipado con una boquilla de varilla (7 mm x 13 mm) a una temperatura de extrusión de aproximadamente 130 °C. La varilla fundida se conformó directamente en dosis unitarias individuales (lentejas) de peso aproximado de 225 mg, usando una calandria de laboratorio.

TABLA 1: Composición de productos de dispersión sólida de ibuprofeno

Producto No.	Ibuprofeno 38 [% (p/p)]	Kollidon VA 64* [% (p/p)]	PEG 1500 [% (p/p)]	Kollicoat IR* [% (p/p)]
I-V-0	5	85	10	0
I-V-20	5	65	10	20
I-V-40	5	45	10	40
Producto No.	Ibuprofeno 38 [% (p/p)]	Kollidon K17* [% (p/p)]	PEG 1500 [% (p/p)]	Kollicoat IR* [% (p/p)]
I-K-0	5	85	10	0
I-K-20	5	65	10	20
I-K-40	5	45	10	40

\* disponible en BASF

TABLA 2: Composición de productos de dispersión sólida de fenofibrato

Producto No.	Fenofibrato [% (p/p)]	Kollidon VA 64* [% (p/p)]	PEG 1500 [% (p/p)]	Kollicoat IR* [% (p/p)]
F-V-0	5	85	10	0
F-V-20	5	65	10	20
F-V-40	5	45	10	40
Producto No.	Fenofibrato [% (p/p)]	Kollidon K17* [% (p/p)]	PEG 1500 [% (p/p)]	Kollicoat IR* [% (p/p)]
F-K-0	5	85	10	0
F-K-20	5	65	10	20
F-K-40	5	45	10	40

\* disponible en BASF

TABLA 3: Composición de productos de dispersión sólida de paracetamol

Producto No.	Paracetamol [% (p/p)]	Kollidon VA 64* [% (p/p)]	PEG 1500 [% (p/p)]	Kollicoat IR* [% (p/p)]
P-V-0	5	85	10	0
P-V-20	5	65	10	20
P-V-40	5	45	10	40
Producto No.	Paracetamol [% (p/p)]	Kollidon K17* [% (p/p)]	PEG 1500 [% (p/p)]	Kollicoat IR* [% (p/p)]
P-K-0	5	85	10	0
P-K-20	5	65	10	20
P-K-40	5	45	10	40

\* disponible de BASF

- 5 Además, se preparó un producto de dispersión sólida de referencia de los ingredientes indicados en la TABLA 4. El producto de dispersión sólida de referencia se preparó como se describe arriba, no obstante, la temperatura de extrusión se tuvo que elevar a aproximadamente 180 °C para obtener una masa fundida homogénea.

TABLA 4: Composición de referencia de producto de dispersión sólida

Producto No.	Fenofibrato [% (p/p)]	PEG 1500 [% (p/p)]	Kollicoat IR* [% (p/p)]
F-85	5	10	85

10

## EJEMPLO 2: Análisis de características de liberación de fármaco de productos de dispersión sólida

Las lentejas de los productos de dispersión sólida preparados en el ejemplo 1 se analizaron para determinar la liberación del fármaco de acuerdo con el capítulo <711> Disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos (2ª edición, 2008-2009). Para ello, se mezclaron 0,7 g de producto de dispersión sólida con 500 ml de medio de disolución (HCl 0,01 M para productos de dispersión sólida que comprenden paracetamol; tampón de fosfato pH 7,2, para productos de dispersión sólida que comprenden ibuprofeno; SDS 0,05 M en H<sub>2</sub>O para productos de dispersión sólida que comprenden fenofibrato), usando el aparato USP 2 (paletas) a una temperatura de 37 °C y una velocidad de agitación de 50 rpm. Se tomaron muestras de 5 ml a los 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 min después de comenzar la mezcla. La cantidad de fármaco disuelto en el medio de disolución se determinó por HPLC y fotometría UV/Vis usando un patrón. Debido a la toma de muestras múltiple se aplicó corrección de volumen.

Como se ilustra en las Figuras 1 a 6, la liberación de los fármacos ibuprofeno, fenofibrato o paracetamol de los productos de dispersión sólida, en donde la cantidad del Kollidon es igual a un 20% (p/p) del peso total del producto se reemplazó con Kollicoat IR, fue significativamente más baja que en las dispersiones sólidas que no comprendían Kollicoat IR. La velocidad de liberación de fármaco fue incluso más baja en los productos de dispersión sólida, donde una cantidad del Kollidon que es igual a un 40 % (p/p) del peso total del producto se sustituyó por Kollicoat IR.

## EJEMPLO 3: Análisis de los productos de dispersión sólida por espectroscopía de Raman

Usando un microscopio de Raman (tipo Aramis de Horiba), se analizó la cristalinidad del fármaco residual en muestras de los productos de dispersión sólida preparados en el ejemplo 1. Para ello, se trituró una lenteja extruida del producto de dispersión sólida objeto de análisis para proporcionar una superficie plana que se examinó por

espectroscopía de Raman. El conjunto de espectros de Raman resultantes (uno para cada componente del producto de dispersión sólida) se suavizó, se normalizó y se corrigió con respecto a la línea base, y se usó para establecer un modelo de evaluación de la homogeneidad y distribución de los componentes individuales. Los resultados se muestran en la TABLA 5.

5

TABLA 5: Homogeneidad y cristalinidad de los productos de dispersión sólida

Producto No.	Cristalinidad del fármaco residual
I-V-40	ninguna
I-K-40	ninguna
F-V-40	ninguna
F-K-40	baja
F-85	alta

## REIVINDICACIONES

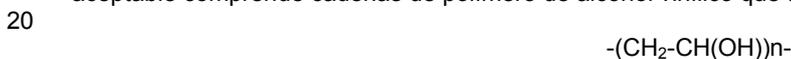
1. Una formulación que comprende un producto de dispersión sólida procesado en masa fundida, que comprende, con respecto al peso total del producto:

- 5 (a) uno o más agentes activos;  
 (b) de un 10 a un 90 % (p/p) de al menos un polímero termoplástico de N-vinil-lactamas farmacéuticamente aceptable; y  
 10 (c) de un 5 a un 60 % (p/p) de al menos un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) – polialquilen glicol, farmacéuticamente aceptable.

2. La formulación de la reivindicación 1, donde el producto de dispersión sólida además comprende de un 5 a un 20 % (p/p) de al menos un plastificante.

15 3. La formulación de la reivindicación 2, donde el plastificante es un polietilen glicol que tiene un peso molecular medio expresado en número de 600 a 6.000 Dalton.

4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el copolímero de injerto farmacéuticamente aceptable comprende cadenas de polímero de alcohol vinílico que tienen la estructura general:



y una cadena de polialquilenglicol que tiene la estructura general:



5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el polímero termoplástico de N-vinil-lactamas farmacéuticamente aceptable está seleccionado entre homopolímeros y copolímeros de N-vinil pirrolidona.

30 6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde al menos un polímero termoplástico de N-vinil-lactamas farmacéuticamente aceptable está seleccionado entre copolímeros de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo.

35 7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el(los) agente(s) activo(s) está/están presente(s) en un estado esencialmente no cristalino.

8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agente activo está seleccionado entre ibuprofeno, fenofibrato, y paracetamol.

40 9. Un método para preparar la formulación de la reivindicación 1, que comprende:

- (a) mezclar uno o más agentes activos; de un 10 a un 90 % (p/p) de al menos un polímero termoplástico de N-vinil-lactamas farmacéuticamente aceptable; y de un 5 a un 60 % (p/p) de al menos un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polialquilenglicol farmacéuticamente aceptable; con respecto al peso total de la mezcla;  
 45 (b) calentar la mezcla para obtener una masa fundida homogénea;  
 (c) forzar la masa fundida obtenida de este modo a través de una o más boquillas; y  
 (d) permitir que la masa fundida se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

50 10. El método de la reivindicación 9, donde la etapa (b) se lleva a cabo en un extrusor y la mezcla se somete a una acción de mezcla en una sección de mezcla del extrusor.

Figura 1

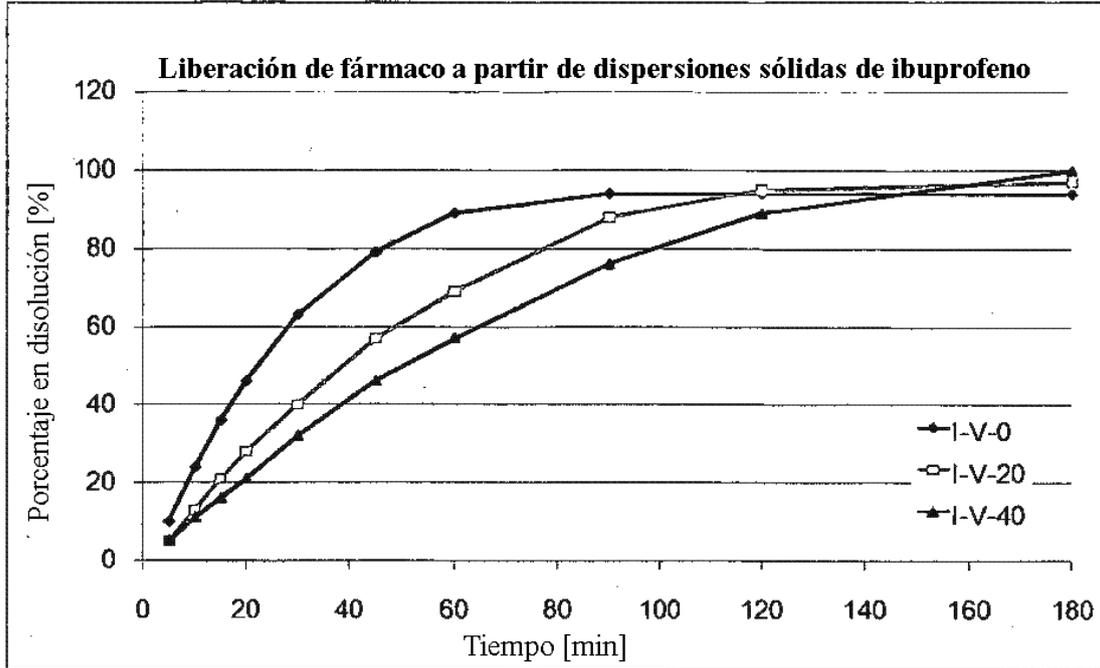


Figura 2

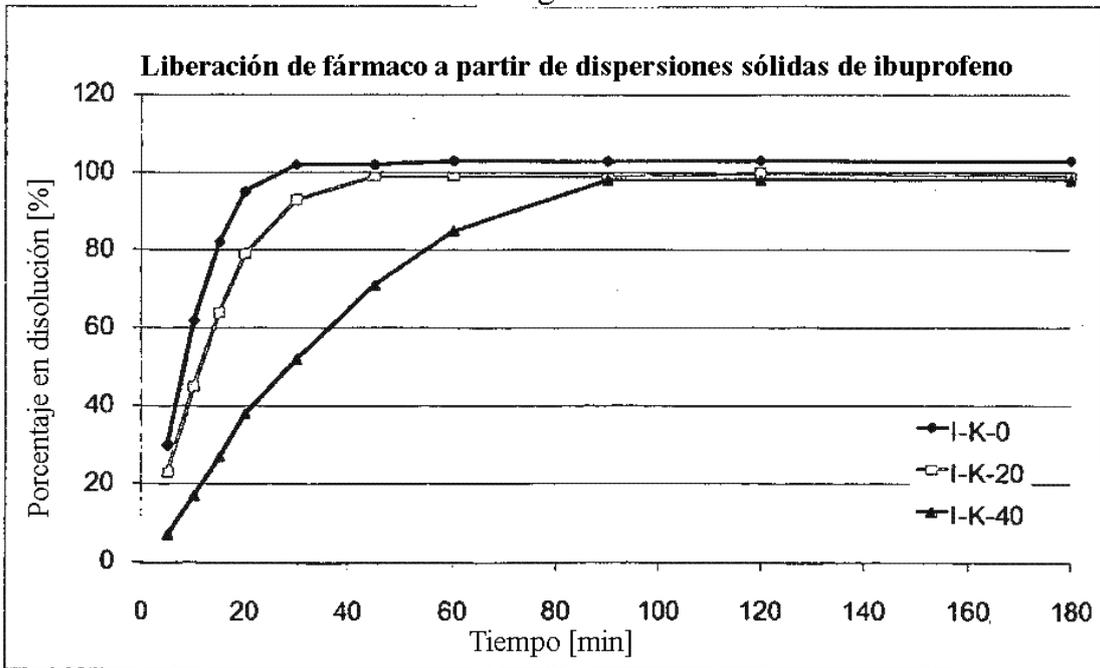


Figura 3

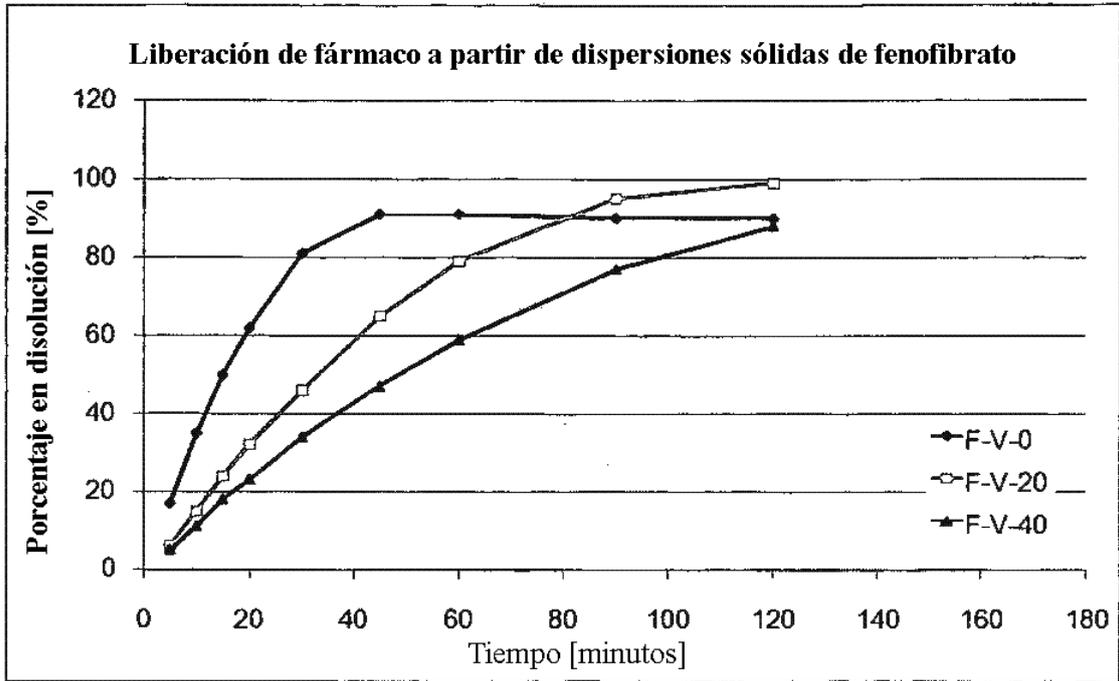


Figura 4

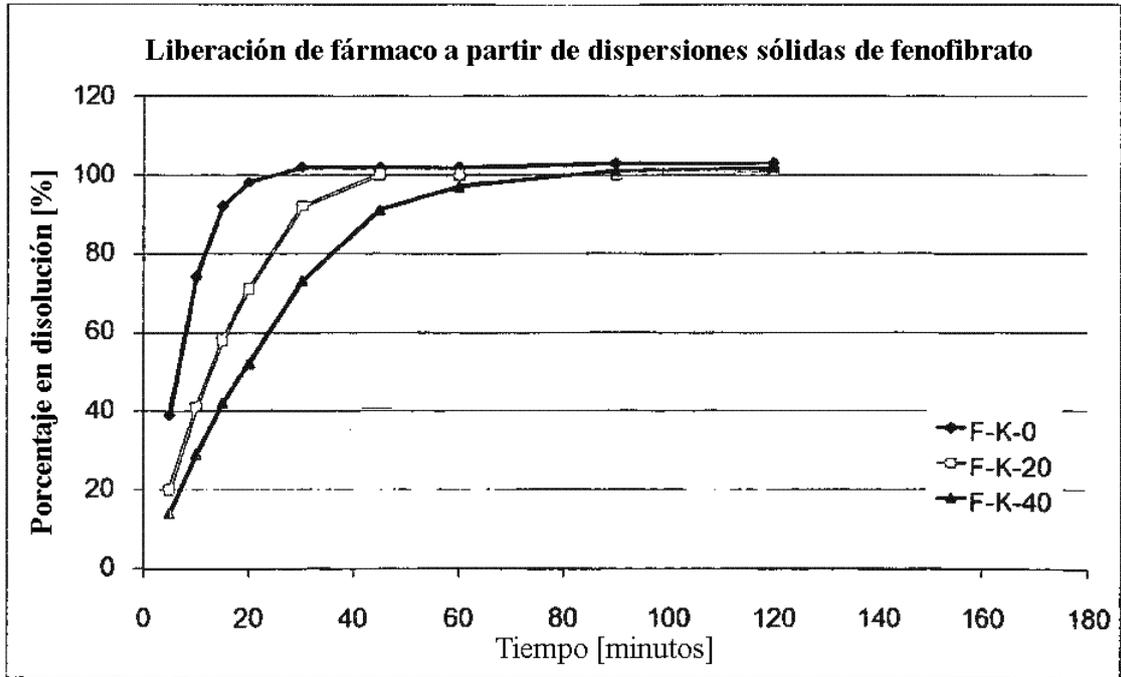


Figura 5

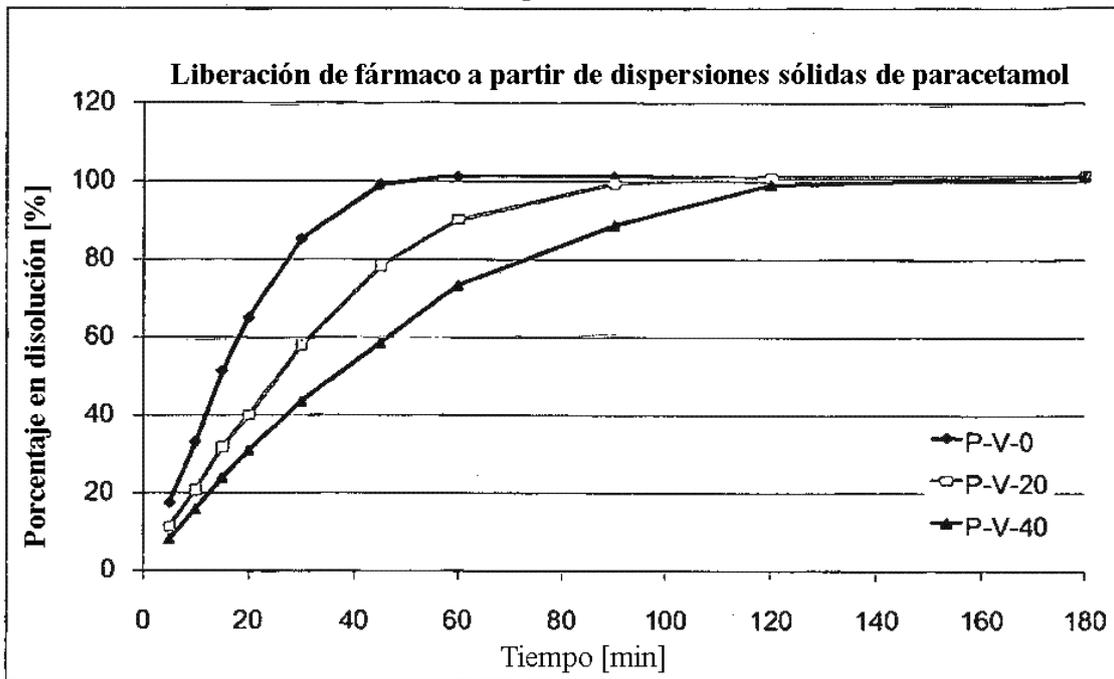


Figura 6

