

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 031**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2009 PCT/EP2009/003290**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2009 WO09135680**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2009 E 09741898 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2273983**

54 Título: **Proceso para la preparación de una formulación de polvo intermedia y una forma de dosificación sólida final utilizando un paso de congelación por pulverización**

30 Prioridad:

09.05.2008 EP 08008749

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

31.01.2017

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**FAURE, ANNE;
VOORSPOELS, JODY, FIRMIN, MARCELINE;
MERTENS, ROEL, JOS, M. y
KIEKENS, FILIP, RENÉ, IRENA**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 599 031 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

Proceso para la preparación de una formulación de polvo intermedia y una forma de dosificación sólida final utilizando un paso de congelación por pulverización

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para distribuir de manera homogénea un líquido, en particular una cantidad relativamente pequeña de un líquido, de concreto una cantidad relativamente pequeña de una sustancia oleosa, dentro de un material sólido, de modo que se obtenga un producto en forma de polvo adecuado para su uso en la preparación de una composición farmacéutica, en particular una forma de dosificación sólida, por ejemplo una tableta, que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo. La invención se refiere además a un proceso para preparar una forma de dosificación sólida, como una tableta, para uso farmacéutico.

Usualmente, en las formas de dosificación orales sólidas todos los excipientes tienen que estar homogéneamente distribuidos en ellas. Aunque los excipientes típicamente sólidos, independientemente de sus cantidades relativas, pueden mezclarse de forma homogénea sin problemas significativos, es más crítico distribuir de manera homogénea líquidos, en particular cantidades relativamente pequeñas de un aceite, en una mezcla sólida. Para algunas formulaciones sólidas puede ser deseable incluso incorporar de manera homogénea en ellas menos del 1%, incluso menos del 0,5% en peso de un aceite, por ejemplo vitamina E. Sin embargo, no siempre es factible fundir toda la formulación para lograr la mezcla homogénea.

De acuerdo con la US 4.603.143 se obtiene una vitamina E o un acetato de vitamina E que fluye libremente y que contiene polvo añadiendo una forma líquida de una vitamina E o de un acetato de vitamina E en una cantidad suficiente para obtener un contenido de aproximadamente un 40 hasta aproximadamente un 60% en peso a un adsorbente que contiene silicio en forma de aglomerados no amorfos esencialmente discretos. Al menos un 50% de los aglomerados deben tener una longitud, ancho o ambos mínimo de 300 micras. Este proceso no requiere ninguna técnica de secado por pulverización. Se ha observado que el proceso de mezcla genera calor mientras la vitamina líquida es adsorbida sobre la superficie del polvo adsorbente, mejorando con ello el proceso de absorción.

En la GB 1.147.210 los problemas asociados a los procesos de secado por pulverización en la preparación de productos activos de vitamina secos, finamente divididos, sólidos, solubles en grasas, son superados preparando primero una solución coloidal de un material coloidal dispersable en agua fría, no gelificante y agua, dispersando en éste una composición activa de vitamina insoluble en agua, soluble en grasa, para formar una primera dispersión, dispersando entonces la primera dispersión en un medio de dispersión no miscible en agua, formándose una segunda dispersión. A continuación, el agua es extraída a una temperatura en el intervalo de -10 a 0°C empleando un agente extractor de agua, hasta que el material coloidal solidifica, con lo que se forman partículas sólidas, finamente divididas, que contienen la composición activa de vitamina insoluble en agua, soluble en grasa dispersas en ella. Entonces, a una temperatura en el intervalo de -10 a 0°C, las partículas sólidas se separan del medio de dispersión. Finalmente, básicamente se elimina toda la humedad residual de las partículas sólidas. De acuerdo con la GB 1.147.210, con vitamina E como componente activo de vitamina soluble en grasa se obtiene un producto finamente dividido que tiene una distribución de tamaño de partícula tal que el 91,5% en peso del producto está en el intervalo -30 mesh a +120 mesh (tamaños de malla estadounidenses).

En la EP 229 652 B1 se describe que pueden obtenerse composiciones de tocoferol de potencia estabilizada en seco, particuladas, que fluyen libremente, conteniendo de un 20 a un 60% en peso de tocoferol en su forma de tocoferol libre y de un 40 a un 80% en peso de un soporte, con respecto al peso total del soporte y tocoferol, formando una emulsión o suspensión espesa de las mismas, la cual además debe contener un estabilizador de potencia en una cantidad de un 2 a un 50% en peso con respecto al peso total del estabilizador y el tocoferol. Esta emulsión o suspensión espesa se somete a secado por pulverización. Estabilizadores de potencia adecuados citados son ácido ascórbico, una mezcla de ácido ascórbico y cisteína y una mezcla de ácido cítrico y cisteína. El tamaño de partícula preferente del producto secado por pulverización está en el intervalo de 200 a 500 µm.

De acuerdo con la US 4.892.889, se obtiene un polvo de vitamina secado por pulverización adecuado para preparar tabletas de vitamina por compresión directa secando por pulverización, en un secador de pulverización convencional, la mezcla que comprende una vitamina oleo-soluble, gelatina con un índice de capa blanca entre 30 y 300, un carbohidrato soluble en agua y una cantidad efectiva de agua para permitir el secado por pulverización. El polvo final deberá contener de un 20 a un 60% en peso de la vitamina oleo-

soluble, de un 6 a un 46% en peso de gelatina, y una cantidad efectiva del carbohidrato para evitar la extrusión.

5 En la US 4.262.017 se describe un proceso para preparar un polvo seco de vitamina E que tiene un alto contenido de vitamina E, el cual requiere disolver caseinato de sodio o potasio en un licor residual muy específico de la producción de lactosa. La solución obtenida debe mezclarse con acetato de vitamina E oleoso en un homogenizador a presión para formar una dispersión, la cual se somete a secado por pulverización para formar un polvo que contiene lactosa, caseinato de sodio o potasio y acetato de vitamina E. El producto en forma de polvo final debe contener de un 10 a un 60% en peso de acetato de vitamina E.

10 En la WO 96/03979 A1 se pueden obtener formas de dosificación sólidas de liberación controlada de un ingrediente activo por secado por pulverización o congelación por pulverización cuando se emplea un dispositivo atomizante que use vibraciones mecánicas de elementos o boquillas de metal resonantes. De acuerdo con una realización preferente, el elemento de metal resonante comprende un sonotrodo formado apropiadamente. Con el método de acuerdo con la WO 96/03979 A1 todas las dimensiones del equipo necesario para obtener las formas de dosificación sólidas de liberación controlada pueden ser minimizadas.

15 El documento WO 98/35655 A2 describe un proceso para incorporar al menos dos ingredientes activos no compatibles en una forma de dosificación sólida de manera que dichos ingredientes no entren en contacto entre sí. Esto se consigue distribuyendo primero el primer ingrediente activo en un lípido o componente lipóide que tenga una temperatura de fusión alta y mezclando posteriormente el segundo ingrediente activo con el lípido de alto punto de fusión granulado que contiene el primer ingrediente activo y con otro lípido o
20 componente lipóide con un punto de fusión menor. La relación en peso entre el lípido de fusión más alta y el lípido de fusión más baja debe estar en el intervalo de 1:5 a 5:1. Se describe que el primer ingrediente activo puede incorporarse en el lípido o componente lipóide de fusión más alta por congelación por pulverización.

25 De acuerdo con la WO 99/12864 A2 una cera de ácido esteárico, gliceril ésteres de ácidos grasos, monoestearato de glicerilo y cera de ácido láurico, después de haber sido mezclados con un agente farmacéutico activo, pueden someterse a congelación por pulverización. Igualmente, en la WO 95/17174 A1 se describe cómo congelar por pulverización una mezcla que contiene un material seleccionado del grupo consistente en de grasas C₁₄₋₁₈, ácidos grasos C₁₆₋₂₀ y ceras C₁₄₋₁₈ y dioctilsulfosuccinato.

30 Los documentos WO2005/053656, US5126151, EP0477135, US5707636, EP0261616 describen composiciones con carácter céreo u oleoso y un proceso para la formación de partículas mediante el uso de congelación por pulverización

Con los procedimientos establecidos anteriormente mencionados, en general sólo pueden emplearse grandes cantidades de vitamina E o derivados de la misma. Así, sería deseable también estar en disposición de incorporar de manera homogénea compuestos oleosos como la vitamina E en pequeñas cantidades en los excipientes sólidos usados para la preparación de tabletas.

35 Por tanto, ha sido un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para incorporar homogéneamente un componente en forma líquida a temperatura ambiente o de consistencia cerosa, en particular cantidades pequeñas de ese componente, por ejemplo una cera o, en particular, una sustancia oleosa, en un componente sólido, en particular cantidades relativamente grandes de un componente sólido. El proceso para incorporar homogéneamente un líquido en un componente sólido preferiblemente también es
40 un proceso continuo que permite procesar una cantidad más grande a escala industrial. El polvo así obtenido, con una uniformidad de mezcla aceptable, buena (distribución uniforme, preferiblemente una desviación estándar relativa de hasta 6% (véase más adelante ejemplo 5), del componente que está en forma líquida a temperatura ambiente o que tiene una consistencia cerosa en el polvo obtenido) puede entonces emplearse para la preparación de una forma de dosificación sólida, en particular una forma de dosificación sólida para
45 uso farmacéutico, como una tableta, cápsula, perla, gránulo. Además, ha sido un objeto de la presente invención proporcionar un método para preparar una forma de dosificación sólida, por ejemplo una tableta, que comprende un componente que está en forma líquida a temperatura ambiente o que tiene una consistencia cerosa, en particular cantidades relativamente pequeñas de ese componente, por ejemplo una sustancia oleosa, que se distribuye homogéneamente dentro de la forma de dosificación sólida. La forma de
50 dosificación sólida así obtenida, en particular la tableta, tiene una uniformidad de contenido buena, aceptable para el componente. Ha sido otro objeto de la presente invención proporcionar una base versátil para la producción de una forma de dosificación sólida manteniendo a la vez varias vías abiertas para conseguir la forma de dosificación sólida final, proporcionando así una mayor flexibilidad.

55 De acuerdo con un aspecto, el problema que subyace a la presente invención se ha resuelto mediante un proceso para preparar un polvo que comprende los pasos de según la reivindicación 1.

En el contexto de la presente invención, el al menos un primer componente que está en forma líquida a temperatura ambiente o que tiene una consistencia cerosa a temperatura ambiente está representado por una molécula orgánica, incluyendo oligómeros y polímeros, es decir no es un compuesto inorgánico. Estos compuestos se degradan, es decir, pierden su estructura original cuando se exponen el calor, por ejemplo por ruptura de enlaces simples o dobles o por reacciones de oxidación y/o polimerización. Para un compuesto específico se necesita una cierta cantidad de energía/calor para iniciar la degradación. Esto es conocido por un experto en la técnica y se refleja, por ejemplo, en la WO 2005/053656 A1. Además, en el contexto de la presente invención, se proporciona el al menos un primer componente en forma líquida a temperatura ambiente o tiene una consistencia cerosa a temperatura ambiente. Es decir, se emplea el primer componente, por ejemplo, cuando está en forma de un aceite o tiene una estructura interna alejada de la cristalina.

De acuerdo con una realización, la mezcla líquida homogénea comprende al menos un 50% en peso de al menos un segundo componente y un 50% en peso o menos de dicho al menos primer componente; en particular, la mezcla líquida homogénea comprende al menos un 75% en peso de al menos un segundo componente y un 25% en peso o menos de al menos dicho primer componente; más en particular, la mezcla líquida homogénea comprende al menos un 90% en peso de dicho al menos un segundo componente y un 10% en peso o menos de dicho al menos primer componente; de manera aún más particular, la mezcla líquida homogénea comprende al menos un 92% en peso de dicho al menos un segundo componente y un 8% en peso o menos de dicho al menos un primer componente; de manera aún más particular, la mezcla líquida homogénea comprende al menos un 94% en peso de dicho al menos un segundo componente y un 6% en peso o menos de dicho al menos un primer componente; de manera aún más particular, la mezcla líquida homogénea comprende al menos un 96% en peso de dicho al menos un segundo componente y un 4% en peso o menos de dicho al menos un primer componente. De acuerdo con otra realización, la mezcla líquida homogénea comprende de aproximadamente un 92% en peso hasta aproximadamente un 99,9% en peso, en particular de aproximadamente un 94% hasta aproximadamente un 99,5% en peso, de manera más particular de aproximadamente un 94% en peso hasta aproximadamente un 98% en peso, o de aproximadamente un 95% en peso hasta aproximadamente un 99% en peso o de aproximadamente un 96% en peso hasta aproximadamente un 99% en peso o de aproximadamente un 95% en peso hasta aproximadamente un 98% en peso o aproximadamente un 96% en peso hasta aproximadamente un 98% en peso del al menos un segundo componente y de aproximadamente un 0,1% en peso hasta aproximadamente un 8% en peso, en particular de aproximadamente un 0,5% en peso hasta aproximadamente un 6% en peso, de manera más particular de aproximadamente un 2% en peso hasta aproximadamente un 6% en peso, o de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 5% en peso o de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 4% en peso o de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 5% en peso o de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 4% en peso del al menos un primer componente.

De acuerdo con otra realización, el proceso para preparar un producto en forma de polvo comprende además mantener el polvo aislado a una temperatura inferior al punto de fusión o al intervalo de fusión de dicho segundo componente, en particular hasta que sea usado en la producción de una forma de dosificación sólida.

Dicho primer componente preferiblemente está en forma líquida a temperatura ambiente, en particular tiene una consistencia oleosa a temperatura ambiente. En el contexto de la presente invención, la temperatura ambiente típicamente comprende temperaturas en el intervalo de aproximadamente 18°C a aproximadamente 25°C, y en particular en el intervalo de 20°C a 25°C. Un primer componente que es líquido en el contexto de la presente invención también incluye compuestos o mezclas de compuestos que son viscosos a temperatura ambiente, permitiendo, por ejemplo, ser transferidos a través de una línea de alimentación, si es necesario, por medio de presión.

Primeros componentes oleosos o cerosos adecuados incluyen, por ejemplo, aceites o ceras vegetales, animales, minerales y sintéticos, por ejemplo aceites o ceras de silicona, poloxámeros líquidos a temperatura ambiente, polietilenglicoles con un peso molecular <3.000 y mezclas de los mismos. Los aceites o ceras minerales incluyen, por ejemplo, aceite o cera de parafina, en particular un aceite o cera de isoparafina. Los aceites de silicona adecuados comprenden dimeticona, dimeticona sustituida y lineal, simeticona, ciclometicona y mezclas de las mismas. Los aceites vegetales adecuados comprenden aceite de linaza, aceite de palma, aceite de oliva, aceite de ricino, colza, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de coco, aceite de girasol, o aceite de semillas de nabo o mezclas de los mismos. En el contexto de la presente invención, los aceites comprenden además alquil ésteres de ácidos grasos donde el grupo alquilo tiene de 1 a 30 átomos de carbono y los ácidos grasos tienen de 12 a 28 átomos de carbono, alcoholes grasos o ácidos grasos de cadena larga (por ejemplo octildodecanol, alcohol oleílico, ácido oleico). Un subgrupo particular es el de los alquil(C₁₋₄) ésteres de ácidos grasos(C₁₆₋₁₈), por ejemplo metil, etil e isopropil ésteres de los ácidos palmítico, heptadecanoico, mirístico o esteárico. También se incluyen glicéridos de ácido graso y glicéridos

parciales de ácido graso. En el contexto de la presente invención, las ceras adecuadas se refieren a materiales solubles en aceite que tienen una consistencia cerosa e inician la fusión en un intervalo de temperatura de 15°C a 40°C, por ejemplo lecitina. En una realización preferente, el primer componente comprende o representa al menos uno de entre un aceite de vitamina, lecitina, simeticona o una mezcla de los mismos. En otra realización, el primer componente comprende o representa un componente seleccionado de entre aceite de vitamina, lecitina o simeticona. En una realización especialmente preferente, el primer componente comprende o representa un aceite de vitamina, por ejemplo tocoferol y/o un derivado de tocoferol. El tocoferol comprende alfa-, beta-, gamma-, delta- y epsilon-tocoferol (determinado por el número de grupos metilo del anillo cromanol), incluyendo sus formas estereoisoméricas. También pueden emplearse varias mezclas de los compuestos de tocoferol mencionados anteriormente. Entre los componentes mencionados anteriormente, el alfa-tocoferol es preferente. Los derivados de tocoferol adecuados incluyen ésteres de tocoferol como acetato de dl-tocoferilo. El tocoferol y los derivados de tocoferol pueden emplearse como ingredientes activos y/o antioxidantes con los polvos obtenidos por congelación por pulverización.

Preferiblemente, dicho primer componente es un antioxidante líquido, por ejemplo alfa-tocoferol.

Dicho segundo componente preferiblemente es un componente con una temperatura de fusión o intervalo de fusión de o por encima de 37°C pero que no es demasiado alto, con el fin de reducir el consumo de energía durante el proceso de congelación por pulverización. Preferiblemente, el segundo componente no se degrada térmicamente algo por encima de su temperatura de fusión. De forma ilustrativa, la temperatura de fusión o el intervalo de fusión del segundo componente oscila de por encima de la temperatura ambiente hasta 120°C, en particular de >40°C hasta 120°C, de manera más particular de 50°C a 120°C, de manera más particular de 55°C a 120°C. Preferiblemente, la temperatura o el intervalo de fusión del segundo componente no debería superar 90°C; preferiblemente, la temperatura o el intervalo de fusión del segundo componente oscila de < 40°C hasta 90°C, de manera más preferible de 45°C a 90°C; de manera aún más preferible de 48°C a 77°C. Preferiblemente, el segundo componente es un componente que se enfría rápidamente. Componentes adecuados para su uso como segundo componente comprenden polímeros hidrofílicos, por ejemplo polialquilenglicol, en particular polietilenglicol, poli(óxido de alquileo), en particular poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y mezclas de los mismos; ceras o materiales cerosos, por ejemplo cera amarilla o blanca USP, triestearato de glicerilo, cera de carnauba, aceite vegetal hidrogenado, por ejemplo aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetílico, alcohol lanolínico, monoestearato de glicerilo opcionalmente en combinación con copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, cera de abeja, ceras (o microceras) microcristalinas, gelucire 50/13, polioxiglicéridos, por ejemplo, macrogolglicéridos de estearoilo, behenato de glicerilo, por ejemplo, Compritol 888 ATO[®], palmitoestearato de glicerilo, por ejemplo Precirol ATO 5[®], TPGS (glicerilsuccinato de tocoferol) de Vitamina E, y/o mezclas de los mismos. Componentes preferentes para su uso como segundo componente comprenden polialquilenglicol, en particular polietilenglicol, poli(óxido de alquileo), en particular poli(óxido de etileno), ceras o materiales cerosos, por ejemplo cera amarilla o blanca USP, triestearato de glicerilo, cera de carnauba, aceite vegetal hidrogenado, por ejemplo aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetílico, alcohol lanolínico, monoestearato de glicerilo opcionalmente en combinación con copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, cera de abejas, ceras microcristalinas (o microceras), gelucire 50/13, polioxiglicéridos, por ejemplo macroglicéridos de estearoilo, behenato de glicerilo, por ejemplo Compritol 888 ATO[®], palmitoestearato de glicerilo, por ejemplo Precirol ATO 5[®], TPGS (glicerilsuccinato de tocoferol) de Vitamina E, y/o mezclas de los mismos

El al menos un segundo componente comprende preferiblemente al menos un polioxialquilenglicol, en particular polietilenglicol, como polietilenglicol 3000 a 20000, preferiblemente polietilenglicol 6000 (PEG 6000). De forma especialmente preferente, el al menos un segundo componente consiste en un polialquilenglicol, en particular polietilenglicol, como polietilenglicol 3000 a 20000, preferiblemente polietilenglicol 6000 (PEG 6000).

Preferiblemente, dicho segundo componente es un componente sensible a la oxidación, por ejemplo polialquilenglicol, en particular polietilenglicol, de manera más particular PEG 6000.

De acuerdo con una realización del presente proceso para preparar un polvo, dicha mezcla líquida homogénea se obtiene agregando dicho al menos un primer componente a dicho al menos un segundo componente, el cual está presente en forma líquida debido al calentamiento.

Dicha mezcla líquida homogénea preferiblemente comprende, o en particular consiste en, tocoferol, en particular alfa-tocoferol, como el primer componente y polialquilenglicol, en particular polietilenglicol, de manera más particular PEG 6000, como el segundo componente.

La congelación por pulverización como tal es bien conocida en la técnica. En el proceso de congelación por pulverización, una sustancia o mezcla en su estado fundido es pulverizada sobre una cámara empleando un

gas atomizante para formar gotitas pequeñas. En la cámara de pulverización, la temperatura es inferior a la de la temperatura de fusión de la sustancia o mezcla fundida pulverizada, de modo que las gotas pequeñas se solidifican para formar un producto pulverizado. Con el proceso de la presente invención, se ha encontrado que, tras la congelación por pulverización, un líquido, incluso con cantidades muy pequeñas del primer componente, en particular un componente en forma líquida, por ejemplo una sustancia oleosa, puede distribuirse homogéneamente dentro de, en particular dentro de la masa voluminosa de, el segundo componente en estado sólido a temperatura ambiente. El equipo que puede emplearse para la congelación por pulverización es conocido por un experto en la técnica.

En el paso de congelación por pulverización normalmente se emplea un atomizante caliente, preferiblemente un gas inerte, por ejemplo nitrógeno, teniendo la unidad de congelación por pulverización una temperatura de boquilla de pulverización en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C, en particular de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C, en concreto de aproximadamente 95°C a aproximadamente 110°C. Preferiblemente, con la unidad de congelación por pulverización se aplica una velocidad de gas atomizante en el intervalo de aproximadamente 20 kg/h a aproximadamente 50 kg/h, en particular de aproximadamente 25 kg/h a aproximadamente 45 kg/h. De acuerdo con otro aspecto del proceso para preparar un polvo, el gas de proceso, por ejemplo nitrógeno gas, usado con la unidad de congelación por pulverización para enfriar las gotitas pulverizadas tiene una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 15°C, en particular de aproximadamente 2°C a aproximadamente 12°C. La unidad de congelación por pulverización preferiblemente comprende al menos una boquilla de pulverización, preferiblemente una boquilla de doble fluido, preferiblemente la boquilla de pulverización con un diámetro en el intervalo de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 4 mm, en particular de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 3 mm, de manera más particular de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 2 mm. Se considera dentro de las destrezas del experto reconocer los parámetros más apropiados del proceso de congelación por pulverización teniendo en cuenta el tipo de aparato usado, la viscosidad deseada de la mezcla homogénea, la termoestabilidad de la mezcla, el tamaño del lote y similares.

En una realización del proceso, la unidad de transferencia comprende al menos una, en particular una línea de alimentación y al menos una, en particular una, bomba, donde al menos dicha línea de alimentación está adaptada para ser calentable. Dicho al menos un segundo componente preferiblemente está al menos parcialmente fundido en la unidad de transferencia, en particular en la línea de alimentación. En esta realización, el al menos un primer componente es añadido preferiblemente al segundo componente fundido antes de entrar a la boquilla de pulverización, por ejemplo el al menos un primer componente es añadido al segundo componente fundido en el recipiente de alimentación o línea de alimentación. Preferiblemente, el recipiente de alimentación está adaptado para ser calentable. Preferiblemente, tanto el recipiente de alimentación como la línea de alimentación se calientan.

En consecuencia, el polvo obtenido con la presente invención preferiblemente comprende, en particular consiste en, al menos un 75% en peso de polialquilenglicol, en particular etilenglicol, de manera más particular PEG 6000, y un 25% en peso o menos de tocoferol, en particular alfa-tocoferol. De manera más particular, el polvo comprende, más concretamente consiste en, al menos un 90% en peso de polialquilenglicol, en particular polietilenglicol, de manera más particular PEG 6000, y un 10% en peso o menos de tocoferol, en particular alfa-tocoferol; de manera aún más particular, el polvo comprende, en concreto consiste en, al menos un 92% en peso de polialquilenglicol, en particular polietilenglicol, de manera más particular PEG 6000, y un 8% en peso o menos de tocoferol, en particular alfa-tocoferol. De acuerdo con otra realización, el polvo obtenido con la presente invención preferiblemente comprende, en particular consiste en, aproximadamente un 92% en peso hasta aproximadamente un 99,9% en peso, en particular de aproximadamente un 94% en peso hasta aproximadamente un 99,5% en peso, de manera más particular de aproximadamente un 96% en peso a aproximadamente un 99% en peso, o de manera aún más particular de aproximadamente un 96% en peso a aproximadamente un 98% en peso de glicol, en particular polietilenglicol, de manera más particular PEG 6000, y de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 8% en peso, en particular de aproximadamente un 0,5% en peso a aproximadamente un 6% en peso, de manera más particular aún de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 4% en peso, de manera más particular aún de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 4% en peso de tocoferol, en particular alfa-tocoferol. De acuerdo con otra realización más, el polvo obtenido con la presente invención preferiblemente comprende, en particular consiste en, aproximadamente un 92% en peso a aproximadamente un 99,9% en peso, en particular de aproximadamente un 94% en peso a aproximadamente un 99,5% en peso, de manera más particular de aproximadamente un 94% en peso a aproximadamente un 98% en peso o de aproximadamente un 95% en peso a aproximadamente un 99% en peso o de aproximadamente un 96% en peso a aproximadamente un 99% en peso o de aproximadamente un 95% en peso a aproximadamente un 98% en peso o de aproximadamente un 96% en peso a aproximadamente un 98% en peso del al menos un segundo componente, y de aproximadamente un 0,1% en peso a aproximadamente un 8% en peso, en particular de aproximadamente un 0,5% en peso a aproximadamente un 6% en peso, de manera más particular de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 6% en peso o de aproximadamente un

1% en peso a aproximadamente un 5% en peso o de aproximadamente un 1% en peso a aproximadamente un 4% en peso o de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 5% en peso o de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 4% en peso del al menos un primer componente.

5 En otra realización, el producto en forma de polvo obtenido con el proceso de la invención preferiblemente tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) d_{50} en el intervalo de aproximadamente 40 μm a aproximadamente 300 μm , en particular de aproximadamente 40 μm a aproximadamente 200 μm , de manera más particular en el intervalo de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 180 μm . En el caso de que las partículas de producto obtenidas en el proceso de la presente invención no sean esencialmente esféricas, el tamaño de partícula de tales partículas de forma irregular se determina tomando el diámetro de una esfera
10 que tenga esencialmente el mismo volumen que la partícula irregular. El tamaño de partícula puede determinarse, por ejemplo, por técnicas de difracción láser. El tamaño de partícula promedio d_{50} se define normalmente como el tamaño o diámetro donde el 50% en masa de las partículas del polvo tiene un diámetro más grande y donde el otro 50% en masa tienen un diámetro más pequeño.

15 Un polvo obtenible u obtenido con el proceso de la presente invención es particularmente adecuado para preparar una forma de dosificación farmacéutica sólida, por ejemplo una cápsula o tableta, que contiene al menos un ingrediente farmacéuticamente activo. Por tanto, la presente invención también se relaciona con el uso de un polvo obtenible u obtenido con el proceso de la invención para la preparación de una forma de dosificación sólida que contiene al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

20 Con el polvo obtenido de acuerdo con el proceso de la presente invención puede prepararse una forma de dosificación sólida para uso farmacéutico que contenga menos de un 1% en peso, en particular menos de un 0,4% en peso, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,3% en peso o en el intervalo de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 0,15% en peso, del componente, con respecto al peso total de la forma de dosificación sólida. Preferiblemente, el primer componente se distribuye homogénea/uniformemente en la forma de dosificación sólida.

25 De acuerdo con otro aspecto, el problema que subyace la presente invención ha sido resuelto mediante un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida, en particular una tableta, que comprende los pasos de:

- a) proporcionar al menos un ingrediente farmacéuticamente activo (componente a),
- 30 b) proporcionar el polvo de acuerdo con el proceso de congelación por pulverización mencionado anteriormente de acuerdo con la invención (componente b),
- c) proporcionar al menos un tercer componente (componente c),
- d) formar una mezcla que comprende los componentes a, b y c)
- e) transformar la mezcla en una forma de dosificación sólida.

35 Es evidente que, en caso de que el ingrediente farmacéuticamente activo sea un componente que está en forma líquida a temperatura ambiente o que tenga una consistencia cerosa a temperatura ambiente, el ingrediente farmacéuticamente activo puede incorporarse en el polvo de acuerdo con el proceso de congelación por pulverización de la presente invención y, en consecuencia, la presente invención también comprende un proceso para preparar una forma de dosificación sólida que comprende los pasos de:

- 40 a) proporcionar el polvo de acuerdo con el proceso de congelación por pulverización anterior según la invención, donde el primer componente, en particular el primer componente líquido, es un ingrediente farmacéuticamente activo y donde al menos un segundo componente es como se definió anteriormente, (componente a)
- b) proporcionar al menos un tercer componente (componente b),
- 45 c) formar una mezcla que comprende los componentes a) y b),
- d) transformar la mezcla en una forma de dosificación sólida.

La mezcla de c) puede formarse mezclando, por ejemplo en granulación por fusión en lecho fluido o húmeda, seca en un granulador de corte alto o bajo o por extrusión (compactador de rodillo).

50 Ingredientes farmacéuticamente activos adecuados son aquellos que ejercen un efecto fisiológico local, así como aquéllos que ejercen un efecto sistémico, después de la administración oral. Ejemplos de ingredientes activos adecuados abarcan:

55 Medicamentos analgésicos y antiinflamatorios (NSAID, fentanilo, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, tramadol, tapentadol, inhibidores de COX-2 como celecoxib y rofecoxib),
Medicamentos antiarrítmicos (procainamida, quinidina, verapamil),
Agentes antibacterianos y antiprotozoarios (amoxicilina, ampicilina, penicilina benzatina, bencilpenicilina,

- ceftaclor, cefadroxil, cefprozil, cefuroxim, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacino, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de canamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, oxacilina, fenoximetilpenicilina potásica, pirimetamin-sulfadoxima, estreptomocina);
- 5 anticoagulantes (warfarina),
Antidepresivos (amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepinga, doxepina, fluoxetina, reboxetina, imipramina, amineptina, selegilina, gepirona, carbonato de litio, mianserina, milnacipran, nortriptilina, paroxetina, sertralina, 3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona),
- 10 Medicamentos antidiabéticos (glibenclamida, metformina),
Medicamentos antiepilépticos (carbamazepina, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbitona, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, valpromida, vi-gabatrina);
Agentes antimicóticos (anfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbinafina, voriconazol);
- 15 Antihistaminas (astemizol, cinaricina, ciproheptadina, decarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunaricina, levocabastina, loratadina, norastemizol, oxatomida, prometacina, terfenadina);
Medicamentos antihipertensivos (captopril, enalapril, cetanserina, lisinopril, minoxidil, prazosin, ramipril, reserpina, terazosin);
Agentes antimuscarínicos (sulfato de atropina, hioscina);
- 20 Antineoplásicos y agentes antimetabolitos (compuestos de platino, como cisplatino, carboplatino; taxanos, como paclitaxel, docetaxel, tecanos, como camptotecina, irinotecano, topotecano; alcaloides de vinca, como vinblastina, vindicina, vincristina, vinorelbina; derivados de nucleósidos y antagonistas de ácido fólico como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina, metotrexato; agentes alquilantes, como mostazas nitrogenadas, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, clorometin, ifosfamida, melfalan, o nitrosoureas, por ejemplo carmustina, lomustina, u otros agentes alquilantes, por ejemplo busulfan, dacarbacina, procarbocina, tiotepa; antibióticos, como daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina; anticuerpo HER 2, como trastuzumab; derivados de podofilotoxina, como etopósido, tenipósido; inhibidores de la farnesil-transferasa; derivados de antraquinona, como mitoxantrona; antagonistas de hdm2; inhibidores de HDAC; inhibidores de cMet), medicamentos
- 25 antimigraña (alnditan, naratriptan, sumatriptan);
Medicamentos anti Parkinson (mesilato de bromocriptina, levodopa, selegilina);
Agentes antipsicóticos, hipnóticos y sedantes (alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromacina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenacina, flurazepam, 9-hidroxisperidona, lorazepam, mazapertina, olanzapina, oxazepam, pimocida, pipamperona, piracetam, promacina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida, temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluperidol, ciprasidona, zolpidem);
- 30 agentes antiapoplejia (lubeluzol, óxido de lubeluzol, riluzol, aptiganel, aliprodil, remacemida); antitusivos (dextrometorfano, laevodropropicia);
antivirales (aciclovir, ganciclovir, lovirida, tivrapiña, zidovudina, lamivudinam zidovudina + lamivudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adeovifir, hidroxiurea, etravidina, darunavir, rilpirivina);
Agentes bloqueadores de adrenoceptor beta (atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol, propanolol); agentes inotrópicos cardíacos (amrinona, digitoxina, digoxina, milrinona);
Corticosteroides (dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona);
- 35 Desinfectantes (clorhexidina);
Diuréticos (acetazolamida, furosemida, hidroclorotiazida, isosorbida);
Enzimas;
Aceites esenciales (anetol, aceite de anís, alcaradea, cardamomo, aceite de casia, cineol, aceite de canela, aceite de clavo, aceite de cilantro, aceite de menta desmentolizada, aceite de eneldo, el aceite de eucalipto, eugenol, jengibre, aceite de limón, aceite de mostaza, aceite de neroli, aceite de nuez moscada, aceite de naranja, menta, salvia, menta, terpinol, tomillo); agentes gastrointestinales (cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalacina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcisaprida, olsalacina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel, sulfasalacina);
- 40 Hemostáticos (ácido aminocaproico);
Agentes reguladores de lípidos (atorvastatina, lovastatina, pravastatina, probucol, simvastatina);
Anestésicos locales (benzocaína, lignocaína);
Analgésicos opioides (buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona, morfina); medicamentos parasimpatomiméticos y antidemencia (ATT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tacrina, donepecil, rivastigmina, sabcomeline, talsaclidina, xanomelina, memantina, lazabemida);
- 45 Péptidos y proteínas (anticuerpos, becaplermina, ciclosporina, eritropoyetina, inmunoglobulinas, insulina);
Hormonas sexuales (estrógenos: estrógenos conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona; progestógenos, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, norgestimato 17-desacetilo, 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, acetato de quingestanol); Agentes estimulantes (sildenafil);
- 5 Vasodilatadores (amlodipina, buflomedil, nitrito de amilo, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, lidoflacina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxipentifilina, tetranitrato pentaeritritol), sus N-óxidos, su sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y sus formas estereoquímicamente isoméricas.
- 10 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal o adición de ácido que pueden obtenerse convenientemente tratando la base del ingrediente activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados. Ácidos adecuados son, por ejemplo, ácidos hidrohálicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo acético, propiónico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotrioico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Por el contrario, la forma de sal puede convertirse por tratamiento con una base en forma de base libre.
- 15 Los ingredientes activos que contiene un protón ácido pueden convertirse sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sal adición de base apropiadas comprenden, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propandiol, sales hidrabamina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina, lisina y similares.
- 20 El término solvato comprende hidratos y formas de adición de disolvente que los ingredientes sean capaces de formar, así como sales de las mismas. Ejemplos de tales formas son hidratos, alcoholatos y similares.
- 25 Las formas de N-óxido de los ingredientes activos comprenden aquellos ingredientes donde uno o varios átomos de nitrógeno terciarios son oxidados al llamado N-óxido.
- 30 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" define todas las formas estereoisoméricas posibles que los ingredientes activos puedan poseer. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R ó S o configuración cis o trans, y los ingredientes activos que contienen uno o más enlaces dobles pueden tener la configuración E ó Z.
- 35 Preferiblemente, el ingrediente farmacéuticamente activo es un compuesto analgésico, en particular un opioide o derivado opioide, por ejemplo tapentadol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo tapentadol HCl.
- 40 Componentes primero y segundo adecuados para obtener el polvo de acuerdo con el presente proceso de congelación por pulverización según la invención como se define en el proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida son como se definieron aquí anteriormente para el polvo congelado por pulverización.
- 45 Dicho al menos un tercer componente puede comprender un polímero hidrofílico, seleccionado preferiblemente del grupo consistente en, en particular, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa. En una realización preferente, el polímero hidrofílico comprende poli(óxido de alquileno), en particular poli(óxido de etileno) y/o un derivado de celulosa, en particular hidroxipropilmetil-celulosa. En otra realización preferente, dicho polímero hidrofílico comprende y, en particular consiste esencialmente en poli(óxido de alquileno), en particular poli(óxido de etileno) y un derivado de celulosa, en particular hidroxipropilmetil-celulosa.
- 50 Preferiblemente, el al menos dicho tercer componente es un componente sensible a la oxidación, por ejemplo poli(óxido de alquileno).
- Dicho al menos un tercer componente puede comprender uno o más polímeros hidrofílicos constituyendo una

- matriz de liberación controlada, que libera preferiblemente el ingrediente farmacéuticamente activo gradual, lenta o continuamente. Dichos polímeros aumentan de volumen tras el contacto con el fluido acuoso después de la administración, dando como resultado habitualmente un gelificante regulador de la liberación del fármaco viscoso. La viscosidad de los polímeros preferiblemente oscila entre 150 y 100.000 mPa.s (viscosidad aparente en solución acuosa al 2% a 20°C). Ejemplos de tales polímeros son
- 5 – alquilcelulosas, como metilcelulosa;
 - hidroxialquilcelulosas, por ejemplo hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa;
 - hidroxialquil alquilcelulosas, como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa;
 - 10 – carboxialquilcelulosas, como carboximetilcelulosa;
 - sales alcalinas de carboxialquilcelulosas, como carboximetilcelulosa sódica;
 - carboxialquialquilcelulosas, como carboximetiletilcelulosa;
 - ésteres de carboxialquilcelulosa;
 - otros polisacáridos naturales, semisintéticos o sintéticos, como ácido algínico, sales alcalinas y de amonio de los mismos, carrageninas, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar, goma xantana, almidones, pectinas, como carboximetilamilopectina sódica, derivados de quitina como quitosano, polifruktanos, inulina;
 - 15 – ácidos poliacrílicos y sales de los mismos;
 - ácidos polimetacrílicos y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato;
 - 20 – alcohol polivinílico;
 - polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo;
 - combinaciones de alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona;
 - óxidos de polialquileno como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno.

- 25 Polímeros hidrofílicos preferentes son polisacáridos, en particular derivados de celulosa y de manera más particular derivados de éter de celulosa.

Derivados de éter de celulosa especialmente preferentes son hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, en particular hidroxipropil-metilcelulosa.

- 30 Diferentes grados de viscosidad de la hidroxipropilcelulosa e hidroxipropil-metilcelulosa están comercialmente disponibles.

La hidroxipropil-metilcelulosa preferentemente tiene un grado de viscosidad de aproximadamente de 3.500 mPa.s a aproximadamente 100.000 mPa.s, en particular en el intervalo de aproximadamente 4.000 mPa.s a aproximadamente 20.000 mPa.s y de manera más particular un grado de viscosidad de alrededor de 6.500 mPa.s a aproximadamente 15.000 mPa.s (viscosidad aparente al 2% en solución acuosa a 20°C).

35 Hidroxipropil-metilcelulosas ilustrativas son, por ejemplo, hipromelosa 2208 (DOW, Antwerp, Bélgica) o hipromelosa 2910. Se considera dentro del conocimiento del experto en la técnica el reconocer la viscosidad adecuada o el grado de sustitución de la hidroxipropil-metilcelulosa.

- 40 Es preferente una hidroxipropilcelulosa con una viscosidad inferior a 1.500 mPa.s (viscosidad aparente en solución acuosa al 2% a 20°C), en particular una hidroxipropilcelulosa con una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 150 a aproximadamente 700 mPa.s, preferiblemente de 200 a 600 mPa.s, por ejemplo, Klucel EF® (Hercules, Wilmington, EUA).

- 45 Los polímeros hidrofílicos que constituyen la matriz se proporcionan principalmente para el perfil de liberación farmacocinético controlado, en particular, gradual, lento o continuo, de la preparación. Dependiendo de la cantidad de polímeros procesados en la preparación, puede afinarse el perfil de liberación. Preferiblemente, la cantidad de polímero hidrófilo en la presente formulación oscila de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80% (p/p), en particular, de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% (p/p), o de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% (p/p), o de aproximadamente 30% a aproximadamente 80% (p/p) o de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% (p/p). Además, cuando se usa una combinación de polímeros, la relación de polímeros también influye sobre el perfil de liberación de la preparación. Por
- 50 ejemplo, cuando se utiliza uno o más polímeros hidrofílicos, preferiblemente derivados de celulosa, en particular hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, el porcentaje en peso (% p/p) de hidroxipropilmetilcelulosa preferiblemente oscila de 0 a aproximadamente 16%, el porcentaje en peso de hidroxipropilcelulosa preferiblemente oscila entre aproximadamente 25% y aproximadamente 62%. La
- 55 relación entre la hidroxipropilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa preferiblemente oscila de 1:5-5:1, de manera más preferible de 1:1 a 5:1, y de manera más preferida de 3:1 a 5:1.

Una combinación de diferentes polímeros ofrece la posibilidad de combinar diferentes mecanismos mediante los cuales se libera el ingrediente activo de la matriz. Tal combinación facilita el control del perfil de liberación farmacocinética de la preparación a voluntad. Existen tres mecanismos principales mediante los cuales un ingrediente activo puede ser liberado de una matriz hidrofílica: disolución, erosión y difusión. Un ingrediente activo será liberado por el mecanismo de disolución cuando se disperse homogéneamente en una red de matriz de un polímero soluble. La red se disolverá gradualmente en el tracto gastrointestinal, liberando así gradualmente su carga. El polímero de la matriz también puede erosionarse gradualmente de la superficie de la matriz, liberando de igual modo el ingrediente activo con el tiempo. Cuando un ingrediente activo sea procesado en una matriz constituida por un polímero insoluble, éste será liberado por difusión: los fluidos gastrointestinales penetran la matriz insoluble, similar a una esponja, y se difunden nuevamente cargados con fármaco.

La liberación de uno o más ingredientes activos de una matriz que contiene hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa se produce mediante un conjunto combinado de mecanismos de liberación. Debido a la más alta solubilidad de la hidroxipropilmetilcelulosa en comparación con la hidroxipropilcelulosa, la primera se disolverá gradualmente y se erosionará de la matriz, mientras que la última actuará más como una primera matriz similar a una esponja que libera el ingrediente activo principalmente por difusión.

Dicho al menos un tercer componente también puede comprender agentes de formulación farmacéuticamente aceptables para promover la producción, compresibilidad, apariencia y sabor de la preparación. Estos agentes de formulación comprenden, por ejemplo, diluyentes o cargas, deslizantes, agentes aglutinantes, agentes de granulación, agentes antiaglomerantes, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, tintes, pigmentos y conservantes.

La carga puede seleccionarse de cargas solubles, por ejemplo sacarosa, lactosa, trehalosa, maltosa, manitol, sorbitol, inulina, y de cargas insolubles, por ejemplo fosfato dicálcico o tricálcico, carbonato dicálcico, talco, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada. Una carga interesante es la lactosa, en particular monohidrato de lactosa. Pueden usarse diferentes grados de lactosa. Un grado de lactosa preferentemente usado en la presente invención es monohidrato de lactosa, en particular 200 mesh (por ejemplo, disponible de DMV, Veghel, Holanda). Otro tipo de monohidrato de lactosa preferente se caracteriza porque un 98% (p/p) de las partículas tienen un diámetro inferior a 250 μm , un 30% (p/p) a un 60% (p/p) de las partículas tienen un diámetro de 100 μm y un máximo de un 15% (p/p) de las partículas tienen un diámetro inferior a 45 μm . Este monohidrato de lactosa puede, por ejemplo, comprarse como monohidrato de lactosa del tipo DCL 11 de DMV, Veghel, Holanda. La notación DCL se refiere a "Lactosa de Compresión Directa". El número 11 se refiere al número del fabricante. Otra carga interesante es el manitol, por ejemplo manitol de grado fino o manitol de compresión directa (Roquette).

El porcentaje en peso de carga preferiblemente oscila entre el 0% y aproximadamente el 54% (p/p), en particular entre aproximadamente el 6% y aproximadamente el 54% (p/p).

Entre los agentes de formulación que pueden además estar comprendidos en la forma de dosificación sólida pueden mencionarse agentes como polividona, almidón, goma acacia, gelatina, derivados de algas, por ejemplo ácido alginico, alginato de sodio y calcio, derivados de celulosa, por ejemplo etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, que tienen propiedades de aglutinación y granulación útiles; deslizantes como sílice coloidal, almidón o talco; lubricantes como estearato y/o palmitato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol, parafina líquida, laurilsulfato de sodio o magnesio; antiadherentes como el talco y almidón de maíz.

Además de los agentes de formulación farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente, también pueden incluirse ciclodextrinas o derivados de la mismas para mejorar la velocidad de disolución del ingrediente activo. Ciclodextrinas que pueden emplearse incluyen las ciclodextrinas no sustituidas y sustituidas farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, en particular α , β o γ ciclodextrinas o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas, por ejemplo éteres de β -ciclodextrina, por ejemplo dimetil- β -ciclodextrina, y poliéteres, por ejemplo hidroxipropil- β -ciclodextrina e hidroxietil β -ciclodextrina. Otro tipo adecuado de ciclodextrinas sustituidas es el de las sulfobutilciclodextrinas. Este tipo también es contemplado en la presente invención.

Edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, glucosa, fructosa o edulcorantes intensos, es decir agentes con un alto poder edulcorante en comparación con las sacarosas (por ejemplo, al menos 10 veces más dulce que las sacarosas). Edulcorantes intensos adecuados incluyen aspartame, sacarina, sacarina sódica o potásica o cálcica, acesulfame potásico, sucralosa, alitám, xilitol, ciclamato, neomate, neohesperidin dihidrochalcona o mezclas de las mismas, taumatina, palatinit, estevisida, rebaudiosida, Magnasweet[®].

Saborizantes adecuados incluyen sabores de frutas como tutti frutti, cereza, frambuesa, grosella negra o sabor fresa, o sabores más fuertes, como sabor caramero chocolate, tono dulce caramelo, sabor menta fresca, sabor fantasía, vainilla, granadina, guaraná, sabor enmascarante (Givaudan, en particular sabor enmascarante 11031-31) y similares. Pueden emplearse combinaciones de sabores.

5 Tintes o pigmentos adecuados incluyen óxidos de hierro o lacas de aluminio.

Las formas de dosificación sólidas que pueden obtenerse por los procesos descritos anteriormente comprenden tabletas, precursores de tabletas, cápsulas, gránulos, perlas y extruidos.

10 La transformación de la mezcla de los componentes en una forma de dosificación sólida como se indica en el punto e), o respectivamente, d) de los procesos descritos anteriormente puede llevarse a cabo usando procesos farmacéuticamente aceptables conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo granulación, tableteo, incluyendo compresión directa, extrusión, llenado de cápsulas, extrusión, granulación y similares.

Así, una realización de la presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida, en particular una tableta, que comprende los pasos de

- 15 a) proporcionar el polvo de acuerdo con el proceso de congelación por pulverización anterior de la presente invención (componente a),
- b) proporcionar al menos un primer ingrediente farmacéuticamente activo, en particular sólido (componente b) y/o proporcionar al menos un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, en particular en la forma del primer componente, con dicho polvo del paso a),
- 20 c) proporcionar al menos un tercer componente (componente c),
- d) formar una mezcla de los mismos,
- e) extruir por fusión la mezcla,
- f) recoger el producto extruido, y
- g) comprimir el producto extruido en una forma de dosificación sólida, en particular una tableta.

25 Preferiblemente, en una realización, dicho primer ingrediente farmacéuticamente activo, dicho polvo y dicho tercer componente son sólidos a temperatura ambiente.

30 Tras la extrusión, el producto extruido usualmente está presente en forma de al menos una hebra, que representa una forma posible del precursor de tabletas. Alternativamente, también es posible cortar el producto extruido, en particular la hebra, en piezas individuales, lo cual representa otra forma de precursor de la tableta en el contexto de la presente invención. Estas piezas individuales preferiblemente tienen o se aproximan a la dimensión longitudinal de la tableta que puede formarse de la misma. Para ciertas realizaciones es ventajoso que la hebra se enfríe por debajo de 45°C, por debajo de la temperatura ambiente, en particular a temperaturas inferiores a 10°C, antes del corte.

35 El proceso para preparar una forma de dosificación sólida en el contexto de la invención preferentemente requiere que al menos los componentes a), b) y c), respectivamente a) y c), se mezclen homogéneamente antes de transformar la mezcla en una forma de dosificación sólida, en particular, para la extrusión por fusión, preferiblemente mientras al menos los componentes a) y b) y dicho tercer componente c), respectivamente a), y dicho tercer componente están en sus estados sólidos.

40 Con el proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida, preferiblemente un extruido, preferiblemente se emplea al menos un 5% en peso del ingrediente farmacéuticamente activo, al menos el 20% en peso de dicho al menos un tercer componente, en particular que comprende, en particular que consiste en poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un 3% en peso del polvo congelado por pulverización, que comprende, en particular que consiste en un aceite de vitamina y polialquilenglicol, en particular tocoferol y PEG 6000. Son particularmente preferentes como polvos congelados por pulverización aquellos que comprenden un 50% en peso o menos, en particular un 25% en peso o menos, de manera más particular un 10% en peso o menos, de manera aún más particular un 8% en peso o menos y de manera aún más particular un 6% en peso o menos o un 4% en peso o menos de dicho primer componente, con respecto al peso total del polvo congelado por pulverización.

50 De acuerdo con otro aspecto del objeto de la presente invención, se describe un proceso para preparar una tableta de aplicación farmacéutica como una forma de dosificación oral que comprende los pasos de proporcionar al menos un precursor de tableta obtenido de acuerdo con un proceso de la presente invención, en particular obtenido de acuerdo con el proceso de extrusión por fusión de la presente invención como se describió aquí anteriormente, someter dicho precursor de tableta a un punzón de tabletas y recoger la tableta o tabletas del punzón tableteador después del paso de compactación/compresión. De acuerdo con un modo de ejecución del proceso, el precursor de tableta es cortado del extruido en forma de pieza individual, que en

particular se aproxima a las dimensiones de la tableta final, la pieza es transferida a la prensa de tableteo y sometida al paso de compactación/compresión, después de lo cual la tableta comprimida es recogida del punzón tableteador. Alternativamente, el precursor de tableta en forma de hebra extruida es transferido a la prensa de tableteo y sometido a un paso de compactación/compresión, después de lo cual las tabletas compactadas son recogidas del punzón tableteador. En otra realización, el proceso para la preparación de la tableta incluye el que precursor de tableta extruido en forma de pieza individual cortada o el precursor de tableta en forma de hebra se someta al paso de compactación/compresión cuando está aún caliente del proceso de extrusión por fusión. Alternativamente, este proceso incluye que el precursor de tableta en forma de pieza individual cortada o el precursor de tableta en forma de hebra sea sometido al paso de compactación/compresión mientras tenga una temperatura superior a la temperatura ambiente e inferior a la temperatura de fusión o intervalo de fusión de dicho al menos un segundo y dicho al menos un tercer componente en el precursor de la tableta. Por supuesto también es posible que el precursor de tableta en forma de pieza individual cortada o el precursor de tableta en forma de hebra sea sometido al paso de compactación/compresión mientras tenga una temperatura inferior a la temperatura ambiente, en particular inferior a 15°C.

De lo anterior puede derivarse que, de acuerdo con una realización, la presente invención también se relaciona con un proceso para producir una tableta que comprende los pasos de:

- a) proporcionar un polvo de acuerdo con un proceso que comprende los pasos de proporcionar al menos un primer componente que está en forma líquida a temperatura ambiente, en particular de consistencia líquida viscosa, por ejemplo un aceite; o que tiene una consistencia cerosa a temperatura ambiente, en particular un componente que es sólido o semisólido a temperatura ambiente y que tiene un inicio de fusión en el intervalo de temperaturas de 15°C a 40°C, proporcionar al menos un segundo componente que tenga una temperatura de fusión o intervalo de fusión en el intervalo de por encima de temperatura ambiente hasta por debajo de la temperatura de degradación del primer componente, en particular en el intervalo de por encima de la temperatura ambiente a 120°C, en particular en el intervalo de >40°C a 120°C, de manera aún más particular en el intervalo de 50°C a 120°C, de manera aún más particular en el intervalo de 55°C a 120°C o no por encima de 90°C, formar una mezcla líquida homogénea que comprende al menos un primer componente y al menos un segundo componente agitando y calentando la mezcla para mantenerla a una temperatura en el intervalo de por encima del punto de fusión o intervalo de fusión del segundo componente y por debajo de la temperatura de degradación del primer componente, en particular en el intervalo de por encima del punto de fusión o intervalo de fusión el segundo componente hasta 120°C y de manera más preferible no superior a 90°C, transferir la mezcla líquida a al menos una unidad de congelación por pulverización mediante al menos una unidad de transferencia, que está adaptada para mantener la mezcla en su forma líquida durante su transferencia, congelar por pulverización la mezcla y aislar el polvo obtenido por congelación por pulverización (componente a),
- b) proporcionar al menos un ingrediente farmacéuticamente activo (componente b),
- c) proporcionar al menos un tercer componente (componente c),
- d) formar una mezcla que comprende los componentes a, b y c,
- e) extruir por fusión la mezcla,
- f) recoger el producto extruido, en particular en forma de al menos una hebra o en forma de piezas individuales obtenidas cortando al menos una hebra;
- g) someter dicho producto extruido, en particular en forma de al menos una hebra o en forma de piezas individuales, obtenido cortando al menos una hebra, a una prensa de tableteo; y
- h) recolectar la tableta o tabletas de la prensa de tableteo después del paso de compactación/compresión.

En una realización preferente, el al menos un primer componente es un componente, en particular alfa tocoferol, y el al menos un segundo componente es un componente, en particular polialquilenglicol, en particular poli(etilenglicol), de manera aún más particular PEG 6000.

La presente invención también se refiere a una forma de dosificación sólida, en particular una tableta, obtenible u obtenida con el proceso como se describió aquí anteriormente. La forma de dosificación sólida también puede ser un precursor de tableta del producto resultante del proceso de extrusión por fusión descrito anteriormente, el precursor de tableta puede comprimirse además en una tableta.

Con la presente invención se ha encontrado sorprendentemente que aún muy bajas cantidades de un compuesto líquido o ceroso, por ejemplo un aceite, pueden distribuirse homogéneamente en un material que es sólido a temperatura ambiente para formar un producto en forma de polvo que, preferiblemente, tiene una distribución de tamaño de partícula pequeña y que es adecuado para su uso en la preparación de una forma de dosificación sólida, en particular una tableta farmacéutica. Con el proceso de la presente invención, ahora es posible, de manera ventajosa, incorporar pequeñas cantidades de excipientes que no son sólidos a

temperatura ambiente, sino que son líquidos o cerosos, en una forma de dosificación sólida, por ejemplo una tableta, de forma homogénea. Además, es posible ajustar finamente esas pequeñas cantidades de producto líquido o ceroso a temperatura ambiente en las formulaciones finales. Por ejemplo, es posible ajustar finamente las cantidades de vitamina E/tocoferol en una formulación de tableta en el intervalo de

5 aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5% en peso en base al peso de la tableta, el perfil de propiedades de la tableta puede optimizarse, por ejemplo en términos de estabilidad al almacenamiento y facilidad de formulación. La característica de estabilidad al almacenamiento ventajosa no únicamente es una ventaja para la tableta en sí, sino también para el precursor de la tableta que está siendo usado en el paso de compactación/compresión de la tableta. Es decir, no existe la necesidad de someter inmediatamente el precursor de la tableta extruído al paso de compactación/compresión de la tableta, prolongando en gran medida así el modo de operación del fabricante de la tableta. Por ejemplo, aún es posible embarcar el precursor de la tableta de la presente invención de una instalación de producción a otro sitio de producción sin afectar la eficacia de la formulación de la tableta farmacéutica final. Otro beneficio de la presente invención es que los productos en forma de polvo obtenidos por el proceso de congelación por pulverización de la presente invención habitualmente no tienden a adherirse a temperatura ambiente.

Las características descritas en la descripción, así como en las reivindicaciones, pueden emplearse esencialmente solas o en combinación para la realización de la invención en diferentes realizaciones. Las diferentes realizaciones descritas para el proceso de congelación por pulverización también se aplican al proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida. Tal como se usa aquí, el término "aproximadamente" significa $\pm 10\%$ del valor.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de polvo congelado por pulverización con siguiente composición:

DL-alfa-tocoferol (Vitamina E) 4,00% en peso

Polietilenglicol 6000 (PEG 6000) 96,00% en peso

25 Proceso de preparación de la masa fundida:

Se pesaron las cantidades requeridas de Vitamina E y PEG 6000. Se purgó con nitrógeno un tanque de alimentación de acero inoxidable del tamaño adecuado con mezclador, equipado con un sistema de control de temperatura Chromalox Micro Therm. Se agregó lentamente el PEG 6000 al tanque de alimentación. Una vez parcialmente fundido, éste se agitó en un mezclador para promover la fusión. Una vez que se agregó y fundió completamente el PEG 6000, se mantuvo una temperatura de masa fundida de 80°C. El tanque se purgó continuamente con nitrógeno. Se agregó la Vitamina E al PEG 6000 fundido. Se continuó mezclando durante al menos 10 minutos antes de comenzar la congelación por pulverización. Se mantuvo la agitación durante el proceso de congelación por pulverización.

Proceso de congelación por pulverización:

35 Los controladores térmicos para las líneas de alimentación se ajustaron a 90°C y se precalentaron durante al menos 30 minutos.

Comenzó el proceso de congelación por pulverización:

40 Aparato: Niro-PSD-2[®] (boquilla de dos fluidos con un diámetro de orificio de 2,0 mm); Gas de atomización: nitrógeno (80°C); Presión del gas de atomización 1,0 bar; Gas de proceso: nitrógeno, velocidad de flujo 425 CMH, Velocidad de alimentación: 9 kg/h, Temperatura de salida: 10°C; Temperatura del condensador: 0°C.

Recogida del polvo congelado por pulverización

El polvo congelado por pulverización se recogió del ciclón en tambores de producto (purgado con nitrógeno durante un mínimo de 5 minutos antes de sellar).

Ejemplo 2 (ejemplos comparativos)

45 *Preparación de polvo que contiene vitamina E*

El propósito principal fue dividir una cantidad pequeña de vitamina E en una mezcla de polvo. La mezcla de polvo consistió en Tapentadol HCl, Oxido de Polietileno 7M, Hidroxipropilmetilcelulosa y Polietilenglicol 6000.

a) absorción de la Vitamina E sobre un soporte sólido

Una forma de incorporar una pequeña cantidad de un líquido como la Vitamina E en un polvo es absorbiendo primero el líquido en un soporte sólido, mezclando entonces con el resto de los excipientes sólidos. Si la dilución es importante, esta puede desarrollarse geométricamente, por ejemplo la vitamina E que contiene el soporte es mezclada con uno o más de los polvos sólidos (para obtener una cierta dilución) y la mezcla obtenida es diluida nuevamente con el mismo u otros polvos sólidos. Primero se trató de absorber la vitamina E sobre uno de los excipientes, es decir el óxido de polietileno (PEO) 7M, uno de los componentes principales de la mezcla de polvo. Se trató de recubrir 1 parte de la Vitamina E sobre 9 partes de PEO. La distribución de la Vitamina E sobre el PEO 7M no fue exitosa.

b) Por tanto, se introdujo un soporte, es decir un polvo específicamente usado por su gran área superficial, de modo que la cantidad necesaria pueda ser tan poca como sea posible para no interferir demasiado en las características de la formulación original. Se seleccionó Neusilin (metasilicato de magnesio y aluminio amorfo sintético) como soporte sólido para la absorción de la Vitamina E debido a su alta superficie específica y naturaleza químicamente inerte. Se usaron dos grados de Neusilin disponibles (Fuji Chemical Industry Co.) US2 y UFL2 para seleccionar la capacidad de absorción para la Vitamina E. Las mezclas de Vitamina E-Neusilin fueron preparadas en un granulador de corte alto a escala de laboratorio Pro-C-epT Mi-Pro con un tazón de 250 ml, sin camisa de calentamiento y sin emplear una jeringa de dosificación Mini-Pro y sistema de circuito cerrado. El Neusilin, Vitamina E y Fe₂Cb fueron pesados y transferidos al tazón de granulación y cortados hasta el punto en el que la calidad del producto no se dañara más. El Fe₂Cb fue agregado en una concentración al 1% como colorante para verificar visualmente la homogeneidad de las mezclas. La Vitamina E fue calentada a aproximadamente 40°C para reducir la viscosidad y así permitir un mejor pesaje y distribución.

Vitamina E sobre Neusilin (1:1 p:p)

El Neusilin tipo US2 da una distribución extremadamente pobre de la Vitamina E con la formación de grumos muy grandes. El aspecto inicial del ULF2 recubierto fue en de la absorción exitosa de la vitamina sobre el Neusilin ULF2, aunque también estuvieron presentes algunos grumos. Sin embargo, con el tiempo la mezcla comenzó a aglomerarse fuertemente. En un día, el efecto era ya pronunciado, después de varios días la aglomeración era tal que se formó un gránulo de tamaño de partícula grande en lugar del polvo recubierto. Debido a la clara diferencia en la distribución de Vitamina E con Neusilin grados US2 y UFL2, se efectuaron experimentos adicionales para preparar la premezcla y diluciones adicionales con ULF2.

c) Preparación de una premezcla (dilución del soporte recubierto (Vitamina E sobre Neusilin) con excipientes adicionales)

El Neusilin ULF2 recubierto con Vitamina E (1:1 p:p) fue tamizado a través de un tamiz de 75 µm y se mezcló primero 1 g de soporte recubierto con 24g poli(óxido de etileno) (PEO) 7M como excipiente inerte (= 1/25 paso de dilución) (premezcla). A continuación, se mezclaron 2,5 g de esta premezcla nuevamente con 47,5 g de PEO 7M (= 1/20 paso de dilución) (mezcla final) para llegar a una relación 1/500. Las mezclas fueron preparadas usando el mezclador Turbula.

El aspecto de la premezcla y la mezcla final era visualmente homogéneo. Estas mezclas fueron reexaminadas después de más de una semana y permanecieron estables, mientras que la neusilin - Vitamina E sin diluir se aglomeró completamente con el tiempo como se indicó anteriormente. En este experimento, se usó un tamiz muy fino (tamiz de 75 µm), el cual no es práctico a escala industrial.

Vitamina E sobre Neusilin ULF2 (1:2,5 p:p)

Para mejorar la calidad de la mezcla deben evitarse los grumos de Neusilin. Esto incluye la formación de grumos en el granulador, así como prevenir la tendencia a la aglomeración después de la producción. Por tanto, la relación de Neusilin se incrementó para tratar de estabilizar la mezcla de soporte/Vitamina E. Para ayudar a prevenir la formación de grumos, la Vitamina E se agregó con una jeringa en lugar de pesarse sobre el neusilin como un todo. Adicionalmente, se intentó la opción de dilución inmediata del soporte recubierto en un todo. Además, se evaluó la necesidad de tamizar. Hasta este punto un solo lote de Neusilin fue recubierto, dividido en 4 fracciones, de las cuales 2 no fueron procesadas adicionalmente pero una fue tamizada (tamiz de 500µm) y 2 fracciones se emplearon para producir premezclas nuevamente con una premezcla tamizada (el soporte recubierto fue tamizado sobre un tamiz de 500 µm (adaptado más para la producción a escala en comparación con un tamiz de 75 µm) y entonces diluidas (dilución 1/25) con PEO).

Se encontró que el calentamiento de la Vitamina E (40°C) era necesario para hacer disminuir la viscosidad lo suficiente para permitir el llenado de la jeringa. Usando la jeringa, la formación de grumos se redujo en gran medida, puesto que previamente la vitamina E podría adherirse a las paredes del granulador y así producir grumos después de la descargar del tazón.

El incremento de la cantidad de Neusilin ayudó a reducir el grado de formación de aglomerado, pero aún no lo previno lo suficiente. Cuando el polvo obtenido fue tamizado, éste estaba inicialmente libre de aglomerados, pero ya después de un día no fue distinguible del soporte no tamizado.

- 5 Se observó que la distribución de la Vitamina E en la premezcla se limitó a una dispersión cruda de aglomerados del soporte. También la distinción de los aglomerados colorados y polvo casi blanco se incrementó ligeramente con el tiempo, indicando un sistema inestable.

Vitamina E sobre Neusilin ULF2 con EtOH (1:2.5:0.8 p:p):

- 10 Para mejorar aún más la distribución de Vitamina E sobre Neusilin minimizando la formación de agregados, se seleccionó un disolvente miscible en Vitamina E para modificar en gran medida la viscosidad de la Vitamina E oleosa, espesa. En este experimento se mezclaron 2,77g de Vitamina E con 2,22 g de Etanol 96° antes de llenar la jeringa de dosificación. La mezcla se realizó en el Mi-Pro usando un tazón de 250 ml. La solución de Vitamina E/etanol fue inyectada en el tazón que contenía 7,1 g de Neusilin UFL2 y aproximadamente 100 mg de óxido de hierro. De acuerdo a lo indicado por el experimento anterior, se produjeron 4 fracciones de un solo lote de recubrimiento. Dos fracciones fueron el soporte recubierto sin procesar, del cual únicamente uno de tamizó a través de un tamiz de 500 µm, y dos fracciones fueron diluidas adicionalmente a premezclas nuevamente, siendo tamizadas (el soporte recubierto fue tamizado sobre un tamiz de 500 µm y entonces diluido con PEO). Las premezclas consistieron de 1 parte de Neusilin recubierta con 19 partes de PEO 7M para dar un factor de dilución de 1/20 a la premezcla. Todas las fracciones fueron secadas durante la noche a 30°C bajo un vacío de 250 mbar.

- 20 Usando etanol, la Vitamina E no necesitó ser calentada ya para permitir un llenado de la jeringa, lo cual se considera una ventaja, puesto que la Vitamina E es un antioxidante fuerte, mejor no expuesta a demasiado calor. Técnicamente el recubrimiento de soporte puede ahora realizarse completamente sin formación de grumos en el tazón de granulación. Con el tiempo, sin embargo, el soporte no diluido comenzó a aglomerarse, ya sea antes de ser tamizado o no. El aspecto de las premezclas era homogéneo bajo
- 25 ampliación. Después del secado, las fracciones realmente no parecieron crear aglomeración adicional en las muestras.

En experimentos adicionales se demostró que también puede obtenerse un resultado satisfactorio con menos etanol.

- 30 De esos experimentos se evidencia que el sistema de soporte con Vitamina E sobre Neusilin (metasilicato de magnesio y aluminio amorfos sintéticos) no es estable, puesto que el Neusilin finamente pulverizado tiende a aglomerarse fuertemente con el tiempo. El uso de etanol como disolvente es beneficioso para mejorar la distribución de la Vitamina E en el polvo, aun cuando se introduce un disolvente orgánico en el proceso, lo cual puede tener implicaciones de seguridad no deseables. En conclusión, la incorporación de Vitamina E en un polvo sólido por mezclado fue únicamente posible mediante el uso de un soporte y un disolvente como
- 35 vehículo. El polvo de soporte recubierto obtenido no era estable físicamente, necesitó ser diluido inmediatamente con una porción de un excipiente constituyente de la composición de la formulación (en los experimentos anteriores como una porción de PEO).

Ejemplo 3: Congelación por pulverización de Vitamina E y PEG 6000

- 40 Se pesó y fundió PEG 6000 en una placa de calentamiento fuera de línea. Solo poco antes de realizar los experimentos se agregó una cantidad apropiada de Vitamina E y se mezcló mecánicamente con el PEG 6000. La mezcla se calentó de aproximadamente 75 a 80°C y se transfirió a la boquilla de pulverización del secador de pulverización Mobile Minor por líneas de alimentación calientes.

- 45 La mezcla fue pulverizada a través de una boquilla de dos fluidos con N₂ precalentado a 100°C. El gas de enfriamiento era también N₂, con una temperatura de entrada de 11 a 13°C y una temperatura de salida en el intervalo de 20-26°C. Después de la pulverización, se recogieron las partículas en el ciclón del secador de pulverización.

- 50 Los experimentos fueron realizados para diferentes concentraciones de Vitamina E (1%, 2% o 4% (p/p) del contenido real de Vitamina E). La congelación por pulverización de la Vitamina E con PEG 6000 fue exitosa. El producto congelado por pulverización se obtuvo en un estado finamente pulverizado, sin ser adherente o tener mucha aglomeración. La pérdida de producto en la cámara de pulverización también fue mínima, puesto que se obtuvieron altos rendimientos. El aspecto de la Vitamina E-PEG era homogéneo en color, sin zonas parduzcas, indicativas de la Vitamina E separada, manchas en los polvos o contra las paredes de la cámara.

Ejemplo 4: Ensayos de Estabilidad

- 55 Los polvos preparados por absorción de Vitamina E sobre un soporte o los polvos preparados por congelación por pulverización (preparados de acuerdo con el Ejemplo 3) fueron colocados en botellas de

vidrio y almacenados bajo diferentes condiciones (5°C y 30°C/Humedad Relativa del 75%). La concentración de Vitamina E “activa” (Vitamina E que aún tiene actividad antioxidante) se determinó por un ensayo HPLC y la apariencia de los polvos se inspeccionó visualmente.
Se probaron las siguientes mezclas de soporte recubierto:

5 **Tabla 1: Composiciones y contenido calculado para polvo de Neusilin 1 y polvo de Neusilin 2**

Polvo Neusilin 1	MATERIAL	CANTIDAD (g)	PORCENTAJE
Soporte	Vitamina E	4,0	30,0%
	Etanol	1,3	10,0%
	Neusilin ULF2	8,0	60,2%
Premezcla	Soporte	12,0	6,7%
	PEO 7M	168,0	93,3%
	Vitamina E	3,60	2,0%
Calculado ^a	Neusilin ULF2	7,22	4,0%
	PEO 7M	168,0	94,0%
Polvo de Neusilin 2	MATERIAL	CANTIDAD (g)	PORCENTAJE
Soporte	Vitamina E	4,0	30,0%
	Etanol	1,3	10,0%
	Neusilin ULF2	8,0	60,2%
Premezcla	Soporte	12,0	6,7%
	PEO 7M	168,0	93,3%
	Vitamina E	3,60	2,0%
Calculado ^b	Etanol	1,20	0,7%
	Neusilin ULF2	7,22	4,0%
	PEO 7M	168,0	93,3%

^aLos cálculos asumen que todo el EtOH ha sido eliminado de la mezcla.

^bLos cálculos asumen que la cantidad total de EtOH está aún presente en la premezcla.

Las mezclas fueron preparadas como sigue:

10 En un primer paso todo el neusilin fue recubierto con la mezcla de Vitamina E/EtOH en el Mi-Pro (tazón de 0,25 l, velocidad de impelente de 200-400 rpm, velocidad de contador de 500-650 rpm, durante 45 minutos). Después de vaciar el tazón, se produjo la fracción 1 mezclando 5 g de neusilin recubierto con 70g de PEO 7M en el Pro-C-epT (12 minutos a una velocidad del impelente de 250 rpm en un tazón de 0,25 l). Cuando éste fue a su vez vaciado, se produjo la fracción 2 con 4,5 g de Neusilin recubierto y 63,0 g de PEO 7M (16 minutos a una velocidad del impelente de 250 rpm en el tazón de 0,25 l). Las fracciones 1 y 2 tienen las mismas composiciones relativas, pero la diferencia es que la fracción 2 (= polvo de Neusilin 1) fue secada posteriormente a 25°C bajo un vacío de 300 mbar durante 16 horas, mientras que la fracción 1 (= polvo de Neusilin 2) no.

15 Se encontró que las premezclas basadas en neusilin son estables. En efecto, el contenido de vitamina E cayó bastante después de un mes a 30°C/75% de HR de modo que el estudio de aquellas muestras fue discontinuado.

20 El polvo congelado por pulverización preparado como se describió anteriormente (véase el Ejemplo 3) también fue sometido a las mismas condiciones. Para cada concentración de Vitamina E (1%, 2% y 4% p/p) se probó una pequeña cantidad de una porción de tamaño de partícula grande. El tamaño de partícula fue ajustado ajustando la velocidad de alimentación, el diámetro de la boquilla y/o porcentaje de N₂ durante el proceso de congelación por pulverización).

25 Los resultados se recogen en la siguiente Tabla 2:

30

	Condición	Tiempo	Apariencia	Contenido de Vit, E activa (Ensayo por CLAP)
PEG 6000 con 1% p/p de Vit. E en polvo congelado por pulverización: tamaño de partícula grande (d50 promedio: 73µm)		Inicial	PASA	97,7
	5°C	Después de 1 mes	PASA	97,2
		Después de 3 meses	PASA	95,1
	30°C/75% de HR	Después de 1 mes	PASA	92,1
		Después de 3 meses	PASA	82,4
PEG 6000 con 1% p/p de Vit. E en polvo congelado por pulverización: tamaño de		Inicial	PASA	110,8
	5°C	Después de 1 mes	PASA	110,4
		Después de 3 meses	PASA	115,5

partícula pequeño (d50 promedio: 40µm)	30°C/75% de HR	Después de 1 mes	PASA	103,4
		Después de 3 meses	PASA	85,1
PEG 6000 con 2% p/p de Vit. E en polvo congelado por pulverización: tamaño de partícula grande (d50 promedio: 43µm)	5°C	Inicial	PASA	95,1
		Después de 1 mes	PASA	94,7
	30°C/75% de HR	Después de 1 mes	PASA	91,1
		Después de 3 meses	PASA	81,1
	5°C	Después de 1 mes	PASA	82,5
		Después de 3 meses	PASA	85,2
30°C/75% de HR	Después de 1 mes	PASA	86,9	
	Después de 3 meses	PASA	81,9	
PEG 6000 con 2% p/p de Vit. E en polvo congelado por pulverización: tamaño de partícula pequeño (d50 promedio: 12µm)	5°C	Inicial	PASA	82,5
		Después de 1 mes	PASA	85,2
	30°C/75% de HR	Después de 1 mes	PASA	86,9
		Después de 3 meses	PASA	81,9
	5°C	Después de 1 mes	PASA	85,0
		Después de 3 meses	PASA	82,5
PEG 6000 con 5% p/p de Vit. E en polvo congelado por pulverización: tamaño de partícula grande (d50 promedio: 40µm)	5°C	Inicial	PASA	79,2
		Después de 1 mes	PASA	78,5
	30°C/75% de HR	Después de 1 mes	PASA	88,3
		Después de 3 meses	PASA	88,3
	5°C	Después de 1 mes	PASA	76,0
		Después de 3 meses	PASA	66,0
PEG 6000 con 5% p/p de Vit. E en polvo congelado por pulverización: tamaño de partícula pequeño (d50 promedio: 16µm)	5°C	Inicial	PASA	80,2
		Después de 1 mes	PASA	78,6
	30°C/75% de HR	Después de 1 mes	PASA	73,2
		Después de 3 meses	PASA	73,2
	5°C	Después de 1 mes	PASA	77,2
		Después de 3 meses	PASA	79,3

- 5 Los polvos congelados por pulverización mostraron una estabilidad aceptable a 5°C. Las muestras con 1% de Vitamina E parecieron un poco menos estables que las otras muestras que tienen un contenido de Vitamina E mayor. A 30°C/75% de HR, la paridad de Vitamina E en los polvos congelados por pulverización fue mayor debido a que la refrigeración es probablemente predecible.

- 10 En base a los datos anteriores puede observarse que el sistema de soporte no es práctico para la elaboración (uso de disolvente, necesario para el premezclado directo para mitigar la inestabilidad/desmezclado físico) y tampoco es químicamente estable (el ensayo de Vitamina E cae muy rápidamente). La congelación por pulverización en el significado de la presente invención facilita en gran medida la elaboración confiable de sistemas pulverizados que comprenden pocas cantidades de, en particular líquidos, como aceites de Vitamina, en un segundo componente sólido y parece más prometedor que la absorción de Vitamina E sobre soportes.

Ejemplo 5: Uniformidad la mezcla (BU)

Composición de mezcla de polvo 1:

- 15 Tapentadol HCl 58,24 mg
 Oxido de Polietileno WSR 303
 Hidroxipropil-metilcelulosa
 Polietilenglicol 6000
 Polvo congelado por pulverización de Polietilenglicol 6000 y alfa-tocoferol (4,56 % de Vitamina E en el
 20 polvo congelado por pulverización) 13,16 mg
 Peso total del polvo 400 mg

Composición de mezcla de polvo 2:

- 25 Tapentadol HCl 291,20 mg
 Oxido de Polietileno WSR 303
 Hidroxipropil-metilcelulosa
 Polietilenglicol 6000
 Polvo congelado por pulverización de Polietilenglicol 6000 y alfa-tocoferol (4,56 % de Vitamina E en el polvo
 congelado por pulverización) 15,35 mg
 Peso total del polvo 700 mg

- 30 De las composiciones de mezcla de polvo 1 y 2, se prepararon lotes de 240 kg.

ES 2 599 031 T3

5 El polvo congelado por pulverización fue preparado de acuerdo con un proceso análogo como se describe en el ejemplo 3. Los componentes individuales de la mezcla fueron desaglomerados si es necesario (tamizados usando un separador Sweco de 20 mesh o después de un método manual pasivo usando una malla 20), entonces pesados e introducidos en una bandeja 800L IBC. Después de 20 minutos de mezclar en un mezclador Bohle a 6 rpm, la bandeja fue abierta para tomar muestras de 10 lugares diferentes de la bandeja usando un tomador de muestras. La uniformidad de la mezcla de Vitamina E (BU) fue determinada determinando el contenido de Vitamina E activa de las mezclas recogidas en un ensayo HPLC y calculando el % de desviación estándar relativa, medida de la uniformidad de Vitamina E en las muestras.

10 Para las muestras 1, 3 se prepararon lotes de 240 kg y el % de desviación estándar relativa para el contenido de Vitamina E para el primer lote fue de 1,5%, para el segundo lote de 2,3% y para el tercer lote 2,9%.

Para las mezclas 2, 3 se prepararon lotes de 240 kg y el % de desviación estándar relativa para el contenido de Vitamina E para el primer lote fue de 2,9%, para el segundo lote de 1,8% y para el tercer lote 1,7%.

Esos resultados muestran una buena BU.

Ejemplo 6

15 Uniformidad del contenido (CU) de la tableta:

Composición de mezcla de polvo 3:

20 Tapentadol HCl 58,24 mg
Oxido de Polietileno WSR 303
Hidroxipropil-metilcelulosa
Polietilenglicol 6000
Polvo congelado por pulverización de Polietilenglicol 6000 y alfa tocoferol (4% de Vitamina E en el polvo congelado por pulverización) 15,00 mg
Peso total del polvo 400 mg

Composición de mezcla de polvo 4:

25 Tapentadol HCl 291,20 mg
Oxido de Polietileno WSR 303
Hidroxipropil-metilcelulosa
Polietilenglicol 6000
30 Polvo congelado por pulverización de Polietilenglicol 6000 y alfa-tocoferol (4% de Vitamina E en el polvo congelado por pulverización) 17,50 mg
Peso total del polvo 700 mg

35 Las mezclas de polvo 3 y 4 fueron preparadas como se describe en el ejemplo 5. Las tabletas fueron preparadas a partir de las composiciones de mezclas de polvo 3 y 4 como sigue. Las mezclas de polvo fueron extruidas en un extrusor de doble tornillo cogiratorio; las hebras resultantes fueron ampliadas y cortadas en piezas individuales, las cuales fueron comprimidas en tabletas de 400 mg (con un contenido de 50 mg de tapentadol) o 700 mg (con un contenido de 250 mg de tapentadol). Las tabletas recogidas fueron recubiertas con película en un recubridor de película de bandeja perforada con una suspensión consistente en un 20% p/p de polvo de recubrimiento farmacéutico en agua purificada. La suspensión de recubrimiento fue aplicada sobre los núcleos de la tableta al nivel de 3% p/p, después de lo cual las tabletas fueron secadas y el lote fue mezclado para análisis. De las 30 tabletas preparadas de cada mezcla, el contenido de Vitamina E activo fue determinado por ensayo HPLC y el % de desviaciones estándar relativas fue calculado como una medida de la uniformidad de contenido (CU) de la Vitamina E en las tabletas.

El % de desviación estándar relativa en las tabletas de 400 mg preparadas de la mezcla 3 fue de 4,96% y el % desviación estándar relativa para las tabletas de 700 mg preparadas de la mezcla 4 fue de 3,87 %.

45 Estos resultados muestran una buena CU.

Reivindicaciones

1. Proceso para preparar un polvo que comprende los pasos de
 - i. proporcionar al menos un primer componente, donde el al menos un primer componente comprende o representa un aceite de vitamina, lecitina o simeticona;
 - 5 ii. proporcionar al menos un segundo componente que tiene un punto de fusión o un intervalo de fusión por encima de la temperatura ambiente y donde dicho al menos un segundo componente comprende o consiste en polialquilenglicol;
 - 10 iii. formar una mezcla líquida homogénea que comprenda dicho al menos un primer componente y dicho al menos un segundo componente por agitación y calentamiento de la mezcla o manteniendo la mezcla a una temperatura en el intervalo de por encima del punto de fusión o intervalo de fusión de dicho segundo componente y hasta 120°C, comprendiendo la mezcla líquida homogénea de un 92% en peso a un 99,9% en peso del al menos un segundo componente y del 0,1% en peso al 8% en peso del al menos un primer componente,
 - 15 iv. transferir la mezcla líquida a al menos una unidad de congelación por pulverización mediante al menos una unidad de transferencia, que está adaptada para mantener la mezcla en su forma líquida durante la transferencia,
 - v. congelar por pulverización la mezcla y
 - vi. aislar el polvo obtenido tras la congelación por pulverización.
- 20 2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el al menos un primer componente comprende o consiste en tocoferol y/o derivados de tocoferol.
3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el al menos un segundo componente comprende o consiste en polietilenglicol.
4. Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque el polietilenglicol es polietilenglicol 6000.
- 25 5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicha unidad de transferencia comprende al menos una línea de alimentación y al menos una bomba, estando adaptada dicha línea de alimentación para ser calentable.
6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el punto de fusión o intervalo de fusión del segundo componente está en el intervalo de > 40°C a 120°C.
7. Polvo obtenido por el proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 30 8. Polvo según la reivindicación 7 que comprende o consiste en de un 92% en peso a un 99,9% en peso de polialquilenglicol como dicho al menos un segundo componente y de un 0,1% en peso a un 8% en peso de tocoferol como dicho al menos un primer componente.
9. Polvo según la reivindicación 7 u 8 que tiene una distribución de tamaño de partícula d_{50} en el intervalo de 40 μm a 300 μm .
- 35 10. Uso de un polvo según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para la preparación de una forma de dosificación sólida que contiene al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.
11. Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque la forma de la dosificación sólida comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, al menos un poli(óxido de alquileo), al menos un derivado de éter de celulosa, al menos un polialquilenglicol y al menos un aceite de vitamina.
- 40 12. Uso según la reivindicación 11, caracterizado porque el aceite de vitamina está presente en una cantidad inferior al 1% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación sólida.
13. Proceso para preparar una forma de dosificación sólida, que comprende los pasos de:
 - 45 a) proporcionar un polvo de acuerdo con el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, (componente a),
 - b) proporcionar al menos un ingrediente farmacéuticamente activo (componente b),
 - c) proporcionar al menos un tercer componente (componente c),

- d) formar una mezcla que comprende los componentes a, b y c,
 - e) transformar la mezcla en una forma de dosificación sólida.
- 5 **14.** Proceso según la reivindicación 13, caracterizado porque dicho al menos un tercer componente (componente c) se selecciona del grupo consistente en poli(óxido de alquileo), poli(alcohol vinílico), hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa.
- 10 **15.** Proceso para preparar una tableta según la reivindicación 13 ó 14 que comprende los pasos de:
- a) Proporcionar el polvo de acuerdo con el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, (componente a),
 - b) proporcionar al menos un ingrediente farmacéuticamente activo (componente b),
 - c) proporcionar al menos un tercer componente (componente c),
 - d) formar una mezcla que comprende los componentes a, b y c,
 - e) extruir por fusión la mezcla,
 - f) recoger el producto extruido y
 - 15 g) comprimir el producto extruido en una tableta.