(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 600 577**

(51) Int. CI.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2004 PCT/IB2004/003932**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2005 WO05053656**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2004 E 04799025 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 1689368**

(54) Título: **Procedimiento de pulverización-solidificación que usa un extrusor para preparar composiciones en multipartículas de fármacos cristalinos**

(30) Prioridad:

04.12.2003 US 527315 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2017

(73) Titular/es:

BEND RESEARCH, INC. (100.0%)
64550 Research Road
Bend, OR 97701-8599, US

(72) Inventor/es:

APPEL, LEAH ELIZABETH;
CREW, MARSHALL DAVID;
FRIESEN, DWAYNE THOMAS;
LYON, DAVID KEITH;
MCCRAY, SCOTT BALDWIN;
NEWBOLD, DAVID DIXON;
RAY, RODERICK JACK y
WEST, JAMES BLAIR

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de pulverización-solidificación que usa un extrusor para preparar composiciones en multipartículas de fármacos cristalinos

Antecedentes de la invención

Las multipartículas son formas farmacéuticas muy conocidas que comprenden una multiplicidad de partículas cuya totalidad representa la dosis terapéuticamente útil deseada de un fármaco. Cuando se toman por vía oral, las multipartículas se dispersan por lo general libremente en el tracto gastrointestinal, maximizan la absorción y minimizan los efectos secundarios. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery* (Marcel Dekker, 1994) y *Pharmaceutical Pellezitation Technology* (Marcel Dekker, 1989).

Una formulación típica en multipartículas consiste en un fármaco distribuido sustancialmente de manera uniforme en un vehículo. Un procedimiento convencional para producir dichas multipartículas es añadir el fármaco y el vehículo a un depósito calentado para producir una mezcla fundida que se atomiza luego en gotitas y las gotitas se solidifican para formar las multipartículas. Sin embargo, los procedimientos de fabricación de productos farmacéuticos comerciales requieren típicamente un tiempo medio de permanencia del fármaco en la mezcla fundida de varias horas o más para la producción económica de las multipartículas. Dichos tiempos medios de permanencia largos pueden conducir a una rápida degradación del fármaco o a reacciones indeseables del fármaco con el vehículo. Debido a esto, los procedimientos farmacéuticos de fusión-solidificación convencionales no se consideran útiles para preparar multipartículas de fármacos termolábiles.

Las patentes de EE.UU. Nº 6.261.599 y 6.335.033 describen una forma farmacéutica de liberación controlada que comprende un analgésico opiáceo y un vehículo. El analgésico y el vehículo se mezclan y se calientan después a una temperatura suficientemente alta para extruir la mezcla en un cordón que tenga un diámetro de 0,1 a 3 mm. El cordón se enfría luego y se divide formando multipartículas. No hay ninguna descripción del uso de un atomizador para formar las multipartículas a partir de material extruido, ni hay reconocimiento de una mejor estabilidad química obtenida por el uso de un extrusor para formar la mezcla fundida.

La patente de EE.UU. Nº 6.248.363 describe un procedimiento de pulverización-solidificación para formar polvos fluentes que contienen fármaco a partir de masas fundidas. El fármaco se deja fundir, dispersar o disolver en una masa fundida caliente de un vehículo y se atomiza luego en una cámara de aire en donde la temperatura es inferior al punto de fusión de los componentes, proporcionando con ello pelets solidificados esféricos. Se indica que el procedimiento es adecuado para sustancias termolábiles puesto que se utiliza la temperatura ambiente para secar los pelets. Sin embargo, no hay descripción del uso de un extrusor para producir una mezcla fundida que haya de ser atomizada, ni la necesidad de minimizar el tiempo medio de permanencia del fármaco en la mezcla fundida para mejorar su estabilidad química.

La patente de EE.UU. Nº 5.824.342 describe coloides que consisten en una suspensión sólida de un sustrato no graso sólido que tiene asociado un ingrediente activo, estando el sustrato no graso y el ingrediente activo no uniformemente dispersados en un vehículo graso sólido. Los coloides se pueden preparar por un procedimiento de "cizallamiento súbito" en el que la temperatura de un material de alimentación se eleva hasta un punto en el que el vehículo experimenta un flujo intrapartículas. El procedimiento de cizallamiento súbito se dice que es un procedimiento de "flujo en frío" que no tiene largos tiempos de permanencia en el vehículo y evita por tanto los problemas asociados con un historial de calor creado por los tiempos de permanencia largos.

La patente de EE.UU. Nº 6.139.872 describe un procedimiento de extrusión para producir un polvo de suplemento nutricional que consiste en formar un material de alimentación en una masa plástica que no está completamente fundida y a continuación dar forma, enfriar y triturar la masa plástica para obtener el polvo.

La patente de EE.UU. Nº 5.100.592 describe un procedimiento para formar partículas a partir de un material pulverulento en el que el material pulverulento se descarga en un esparcidor giratorio calentado. Una porción del material pulverulento se funde en el esparcidor giratorio, recubriendo las partículas no fundidas, que luego se descargan como partículas mayores desde la periferia del esparcidor giratorio.

La patente de EE.UU. Nº 4.086.346 describe un método para pulverizar la masa fundida del fármaco térmicamente sensible, fenacetina, solo por medio de un extrusor de múltiples tornillos que tiene espacios libres extremadamente estrechos entre los ejes de los tornillos y entre los tornillos y la carcasa, fundiendo el extrusor el fármaco, suministrando el fármaco fundido a un atomizador para atomizarlo y enfriando y solidificando el fármaco pulverizado en estado fundido.

La patente de EE.UU. Nº 5.766.521 describe un procedimiento para solidificar la masa fundida perlas cristalizadas del fármaco guayacolato de glicerilo, por el que el fármaco se funde, se atomiza y se enfría a continuación hasta por debajo de la temperatura de transición vítrea del fármaco para formar perlas, poniendo las perlas así formadas en contacto con semillas de cristalización y cristalizando luego las perlas por calentamiento.

La solicitud de patente de EE.UU. publicada Nº 2001/0006650 describe bolitas de fármaco en solución sólida, un ácido graso o éster y un agente tensioactivo formado por pulverización-solidificación, que consiste en mezclar partículas de fármaco en el ácido graso o éster fundido, pulverizar a continuación la mezcla resultante en una torre de pulverización-solidificación que tiene aire frío que fluye a través la torre para solidificar las bolitas. Sin embargo, no hay descripción del uso de un extrusor para formar una mezcla fundida de fármaco/vehículo, ni ninguna sugerencia de una solución al problema de la degradación de los fármacos termolábiles utilizados en el procedimiento.

La solicitud de patente internacional publicada Nº WO 02/064121 A describe una formulación de multipartículas en dispersión sólida de liberación modificada, que comprende un principio activo que tiene una solubilidad en agua de 8 mg/mL, o inferior, a temperatura ambiente; un formador de matriz hidrófobo que es un lípido anfífilo no hinchable insoluble en agua; y un formador de matriz hidrófilo que es un excipiente fundible y soluble en agua; en donde la relación en peso formador de matriz hidrófobo/formador de matriz hidrófilo es ≥ 1; y el tamaño de partículas es inferior a 300 µm. También se reivindican una dosis unitaria de la misma, así como el procedimiento para su preparación y el uso de la formulación y la dosificación unitaria...

La Solicitud de patente publicada US 2003/180352 A1 describe composiciones farmacéuticas sólidas para mejorar la administración de una amplia variedad de ingredientes activos contenidos en ellas o administrados separadamente. En una realización, la composición farmacéutica sólida incluye un vehículo sólido, incluyendo el vehículo sólido un sustrato y una capa de encapsulación sobre el sustrato. La capa de encapsulación puede incluir diferentes combinaciones de ingredientes activos, agente tensioactivo hidrófilo, tensioactivos lipófilos y triglicéridos y solubilizantes. En otra realización, la composición farmacéutica sólida incluye un vehículo sólido, estando formado el vehículo sólido de diferentes combinaciones de ingredientes activos, tensioactivos hidrófilos, tensioactivos lipófilos y triglicéridos y solubilizantes. Las composiciones de dicha invención se pueden utilizar para mejorar la administración de ingredientes activos.

La solicitud de patente internacional publicada Nº WO 03/063833 A describe una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida amorfa que comprende un fármaco de baja solubilidad y un polímero potenciador de la concentración y un material lipófilo formador de microfase. Alternativamente, una dispersión sólida amorfa que comprende un fármaco de baja solubilidad y un polímero potenciador de la concentración se administra conjuntamente con un material lipófilo formador de microfase para uso en un entorno *in vivo*.

El objetivo del estudio de Savolainen Marja et al., "*Evaluation of polar lipid-hydrophilic polymer microparticles*", en *International Journal of Pharmaceutics*. 27 Aug 2003, vol. 262, Nº 1-2, 27 Aug 2003, pp 47-62, XP002325412, ISSN: 0378-5173, fue preparar comprimidos de liberación controlada del fármaco poco soluble, felodipino. Se usó enfriamiento con pulverización para formular el fármaco, los lípidos polares y los polímeros hidrófilos en multipartículas en dispersión sólida, que a continuación se comprimieron. Las multipartículas se caracterizaron por espectroscopías infrarroja con transformada de Fourier y Raman, difracción de rayos X sobre polvo, microscopía en platina caliente, microscopía electrónica de barrido y análisis de imagen. La cristalinidad del felodipino había disminuido en todas las muestras, y la cantidad de felodipino cristalino variaba dependiendo de la composición de la dispersión sólida. Las partículas eran esféricas variando el diámetro medio de partículas entre 20 y 35 µm. La adición de polímero hidrófilo a la matriz amplió la distribución del tamaño de partículas y aumentó de la cantidad de aglomerados. La mayoría de los patrones de disolución prometedores se obtuvieron a partir de comprimidos que contenían glicéridos.

La patente de EE.UU. publicada Nº 6068859 A describe una forma farmacéutica de liberación controlada de azitromicina que tiene un perfil de efectos secundarios mejorado; un procedimiento para preparar la forma farmacéutica; y un método para tratar una infección microbiana, que comprende administrar azitromicina en dicha forma farmacéutica de liberación controlada a un mamífero, incluyendo un paciente humano, que necesite dicho tratamiento.

La solicitud de patente internacional publicada Nº WO 03/063832 A describe una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida amorfa de un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterilo y un polímero potenciador de la concentración.

La solicitud de patente internacional publicada Nº WO 94/27557 A describe un procedimiento para preparar formulaciones de liberación controlada de medicamentos para administración oral y formas farmacéuticas sólidas de liberación controlada de medicamentos preparados con ellas. Preferiblemente las formas farmacéuticas sólidas de liberación controlada de amoxicilina y ácido clavulánico se preparan de acuerdo con el procedimiento de dicha invención. También son métodos de dicha invención el transporte de clavulanato y composiciones que contienen clavulanato.

Por tanto, existe la necesidad en la técnica de un procedimiento eficiente de fusión-solidificación para formar multipartículas que contengan fármacos termolábiles, en el que la degradación del fármaco se mantenga en un nivel aceptablemente bajo. Esta necesidad y otras que serán evidentes para un experto en la técnica se cumplen por la presente invención, que se resume y describe detalladamente a continuación.

Breve sumario de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para la formación de multipartículas químicamente estables que contienen fármacos como se define en la reivindicación 1.

Los inventores han descubierto que los inconvenientes de los procedimientos de fusión-solidificación de la técnica anterior se pueden superar por el uso de un extrusor en combinación con un atomizador, tal como un atomizador de disco giratorio. En este procedimiento, se forma una mezcla fundida, que comprende un fármaco termolábil y al menos un vehículo usando un extrusor, tal como un extrusor de doble tornillo. La mezcla fundida se dirige a un atomizador para producir gotitas de la alimentación fundida. Las gotitas se solidifican para formar multipartículas. En este procedimiento, el tiempo entre la formación de la mezcla fundida y la solidificación de las multipartículas es suficientemente corto, de manera que el fármaco en las multipartículas tenga una mejora medible de la estabilidad química, respecto a un control que consiste esencialmente en la misma composición, preparada por esencialmente el mismo procedimiento pero en la que el fármaco tiene un tiempo medio de permanencia en la mezcla fundida de aproximadamente 60 minutos.

Las multipartículas formadas por el procedimiento de la presente invención pueden ser para liberación inmediata, prolongada, retardada o controlada del fármaco después de la introducción en un entorno de uso. Como se usa en la presente memoria, un "entorno de uso" puede ser o bien el entorno *in vivo* del tracto gastrointestinal (GI) de un animal tal como un mamífero o un ser humano, o el entorno *in vitro* de una solución de ensayo, tal como una solución simulada de tampón de jugo gástrico o una solución simulada de tampón intestinal. Las soluciones simuladas ilustrativas de tampones gástricos incluyen soluciones acuosas que comprenden HCl 0,01 N y HCl 0,1 N a 37ºC. Las soluciones simuladas ilustrativas de tampones intestinales incluyen soluciones acuosas a 37ºC que comprenden: (1) KH_2PO_4 50 mM, ajustado a pH 6,8 usando KOH; (2) Na_3PO_4 50 mM, ajustado a pH 6,8 usando NaOH; y (3) Na_2HPO_4 100Mm ajustado a pH 6,0 usando NaOH.

Las directrices detalladas sobre la selección de las condiciones de procesamiento, los vehículos y sus interrelaciones se exponen en la descripción detallada de las realizaciones preferidas siguientes...

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Las composiciones formadas por el procedimiento de la presente invención comprenden una pluralidad de "multipartículas" que contienen fármacos .El término "multipartículas" pretende abarcar una forma farmacéutica que comprende una multiplicidad de partículas cuya totalidad representa la dosis terapéuticamente útil deseada del fármaco en cuestión. Las partículas tienen generalmente un diámetro medio de aproximadamente 10 a aproximadamente 3.000 µm, preferiblemente de 50 a 1000 µ, y más preferiblemente de 100 a 300 µm. Las multipartículas son formas farmacéuticas ventajosas debido a que se pueden utilizar en formas farmacéuticas ajustables de acuerdo con el peso de un animal individual que necesite tratamiento, simplemente ajustando la masa de las partículas en la forma farmacéutica para adaptarse al peso del animal. Son más ventajosas puesto que permiten la incorporación de una gran cantidad de fármaco en una forma farmacéutica sencilla, tal como un sobre que puede ser formulado en una suspensión que puede ser fácilmente consumida por vía oral. Los multipartículas también tienen numerosas ventajas terapéuticas sobre otras formas farmacéuticas, especialmente cuando se toman por vía oral, incluyendo: (1) la mejor dispersión en el tracto gastrointestinal (GI), (2) el paso relativamente rápido y reproducible desde el estómago, (3) tiempo de tránsito por el tracto GI más uniforme, (4) mínimos efectos secundarios y (5) reducción de la variabilidad inter- e intra-pacientes.

Aunque las multipartículas pueden tener cualquier forma y textura, se prefiere que sean esféricas, con una textura superficial lisa. Estas características físicas conducen a excelentes propiedades de flujo, mejor "sensación gustativa", facilidad de deglución y facilidad de recubrimiento uniforme, si es necesario.

Procedimiento de fusión-solidificación

El procedimiento básico de la presente invención comprende las etapas de:

(a) formar en un extrusor una mezcla fundida que comprende un fármaco termolábil y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho vehículo se selecciona del grupo que consiste en ceras, alcoholes de cadena larga, ésteres de ácidos grasos de cadena larga y sus mezclas, y en donde dicho fármaco en dicha mezcla fundida es al menos 70% en peso cristalino;

(b) suministrar la mezcla fundida de la etapa (a) a un medio atomizador para formar gotitas de la mezcla fundida, y

(c) solidificar las gotitas de la etapa (b) para formar multipartículas.

La mezcla fundida comprende un fármaco termolábil y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, definido con detalle más adelante. Por "mezcla fundida" se quiere decir que la mezcla de fármaco y vehículo ha sido calentada por extrusión lo suficiente para fluidificar dicha mezcla suficientemente para atomizarla o transformarla en gotitas. La atomización de la mezcla fundida se puede llevar a cabo utilizando cualquiera de los métodos de atomización descritos más adelante. Generalmente, la mezcla se funde en el sentido de que fluirá cuando se someta

a una o más fuerzas, tales como presión, cizallamiento y fuerza centrífuga, tal como la ejercida por un atomizador centrífugo o de disco giratorio. Por lo tanto, la mezcla fármaco/vehículo se puede considerar "fundida" cuando cualquier porción del vehículo y/o del fármaco llegue a ser suficientemente fluida de modo que la mezcla, como un todo, pueda ser atomizada. En general, una mezcla es lo suficientemente fluida para atomización cuando la viscosidad de la mezcla fundida es menor que aproximadamente 20.000 cp, preferiblemente menor que aproximadamente 15.000 cp, más preferiblemente menor que aproximadamente 10.000 cp. Frecuentemente, la mezcla llega a estar fundida cuando dicha mezcla se calienta por extrusión por encima del punto de fusión del fármaco o de uno o más de los componentes del vehículo, en los casos en que el vehículo sea suficientemente cristalino para que tenga un punto de fusión relativamente definido. Cuando los componentes del vehículo son amorfos, la mezcla llega a fundirse cuando su temperatura se eleva por encima del punto de reblandecimiento de uno o más de los componentes del vehículo.

Por lo tanto, la mezcla fundida puede comprender: (1) fármaco disuelto en el vehículo fundido, (2) fármaco en suspensión en el vehículo fundido, (3) vehículo en suspensión en el fármaco fundido, (4) fármaco fundido en suspensión en el vehículo fundido o (5) cualquier combinación de tales estados o los estados que se encuentran entre ellos. En una realización preferida, la mezcla fundida comprende partículas de fármaco sustancialmente cristalino en suspensión en un vehículo que es sustancialmente fluido. En tales casos, una porción del fármaco puede estar disuelta en el vehículo fluido y una porción del vehículo puede permanecer sólida. Preferiblemente, menos de aproximadamente 30% en peso del fármaco total se funde o disuelve en el vehículo fundido.

La mezcla fundida se forma en un extrusor. Por "extrusor" se entiende un dispositivo o conjunto de dispositivos que crean un material extruido fundido por calor y/o fuerzas de cizallamiento y/o produce un material extruido mezclado uniformemente mezclado a partir de una alimentación sólida y/o líquida (por ejemplo, fundida). Dichos dispositivos incluyen, aunque sin limitación, extrusores de un solo tornillo; extrusores de doble tornillo, incluyendo extrusores de co-rotación, de contra-rotación, y extrusores con engranajes y sin engranajes; extrusores de múltiples tornillos; extrusores de pistón , que consisten en un cilindro calentado y un pistón para extruir la alimentación fundida; extrusores con bomba de engranajes, que consisten en una bomba de engranajes calentada, generalmente contra-rotatoria, que calienta y bombea simultáneamente la alimentación fundida; y extrusores transportadores. Los extrusores transportadores comprenden un medio de transporte para transportar alimentaciones sólidas y/o pulverizadas, tal como un transportador de tornillo o transportador neumático, y una bomba. Al menos una porción del medio de transporte se calienta a una temperatura suficientemente alta para producir la mezcla fundida. La mezcla fundida puede ser dirigida opcionalmente hasta un depósito de acumulación, antes de ser dirigida a una bomba, que dirige la mezcla fundida a un atomizador. Opcionalmente se puede utilizar un mezclador en línea antes o después de la bomba para asegurar que la mezcla fundida sea sustancialmente homogénea. En cada uno de estos extrusores, la mezcla fundida se mezcla para formar un material extruido mezclado uniformemente. Dicho mezclamiento se puede conseguir por diversos medios mecánicos y de procesamiento, incluyendo elementos de mezclamiento, elementos de amasado y mezclamiento con cizallamiento por reflujo. Por lo tanto, en tales dispositivos, la composición se alimenta al extrusor, que produce una mezcla fundida que puede ser dirigida al atomizador.

En una realización, la mezcla fármaco/vehículo se alimenta al extrusor en forma de un polvo sólido. La alimentación pulverizada se puede preparar utilizando métodos bien conocidos en la técnica para la obtención de mezclas pulverizadas con alta uniformidad de contenido (por ejemplo, como se describe en el texto *Remington Pharmaceutical Sciences*, 16th ed. 1980). En general, es deseable que los tamaños de partículas del fármaco y del vehículo sean similares para obtener una mezcla uniforme. Sin embargo, esto no es esencial para la práctica satisfactoria de la invención.

Un ejemplo de un procedimiento para preparar una alimentación en polvo sólido es como sigue: primeramente, se muele el vehículo de manera que su tamaño de partículas sea aproximadamente el mismo que el del fármaco; a continuación, se mezclan el fármaco y el vehículo en un mezclador de forma de V durante 20 minutos; luego se muele la mezcla resultante o se hace pasar a través de un tamiz para retirar las partículas grandes; finalmente se vuelve a mezclar la mezcla molida o tamizada durante 4 minutos. En algunos casos es difícil moler el vehículo hasta el tamaño de partículas deseado, puesto que muchos de estos materiales tienden a ser sustancias céreas y el calor generado durante el proceso de molienda puede atascar el equipo de molienda. En tales casos, las partículas pequeñas del vehículo solo se pueden formar empleando un procedimiento de fusión-solidificación, como se describe más adelante. Las partículas solidificadas resultantes del vehículo se pueden mezclar luego con el fármaco para producir la alimentación para el extrusor.

Se puede utilizar también un sistema extrusor de doble alimentación para producir la mezcla fundida. En este sistema el vehículo y el fármaco se alimentan al extrusor a través de las mismas o diferentes aberturas de alimentación. De esta manera, se elimina la necesidad de mezclar los componentes.

Alternativamente, el vehículo en forma sólida puede ser alimentado al extrusor en un punto, permitiendo que el extrusor funda el vehículo. Se añade luego el fármaco al vehículo fundido a través de una segunda abertura de suministro de alimentación en una parte de la trayectoria a lo largo de la longitud del extrusor, reduciendo así el tiempo de permanencia del fármaco en el vehículo fundido. Cuanto más próxima esté la segunda abertura de

suministro de alimentación a la descarga del extrusor, menor es el tiempo de permanencia del fármaco en la mezcla fundida. Cuando el vehículo comprende más de un excipiente se pueden usar extrusores de alimentación múltiple.

En otro método, el vehículo se puede fundir primeramente en, por ejemplo, un depósito, y ser alimentado al extrusor en forma fundida. El fármaco, típicamente en forma sólida, puede ser introducido luego en el extrusor a través de la misma o diferente abertura de suministro utilizada para alimentar el vehículo al extrusor. Este sistema tiene la ventaja de separar la etapa de fusión del vehículo de la etapa de mezclamiento.

En cada uno de los métodos anteriores, el extrusor debe ser diseñado de modo que produzca una mezcla fundida, preferiblemente con cristales del fármaco distribuidos de manera sustancialmente uniforme en el vehículo. Generalmente, la temperatura del material extruido debe ser aproximadamente 10ºC o más por encima de la temperatura a la que la mezcla de fármaco y vehículo llega a ser fluida. En los casos en que el vehículo sea un solo material cristalino, esta temperatura es típicamente aproximadamente 10ºC o más por encima del punto de fusión del vehículo. Las distintas zonas del extrusor deben ser calentadas hasta temperaturas apropiadas para obtener la temperatura del material extruido deseada, así como el grado deseado de mezclamiento o cizallamiento, usando procedimientos muy conocidos en la técnica.

Cuando el fármaco está en forma de un hidrato o solvato o cuando el fármaco comprende una co-especie que es volátil (por ejemplo, una forma de hidrocloruro), el fármaco se puede mantener en esta forma asegurando que la actividad de la co-especie volátil en la mezcla fundida sea suficientemente alta para que la co-especie volátil no se separe del fármaco por disolución en la mezcla fundida. Para mantener alta la actividad de la co-especie volátil en el vehículo, es deseable mantener la atmósfera en fase gaseosa por encima de la mezcla fundida a una alta actividad de la co-especie volátil. Esto se puede conseguir añadiendo la co-especie volátil a la mezcla de alimentación pulverizada, inyectando directamente la co-especie volátil (típicamente en forma líquida) en el extrusor a través de una abertura de suministro separada, o por ambas. En cualquier caso, se añade suficiente co-especie volátil para asegurar que la actividad sea lo suficientemente alta para mantener la forma cristalina deseada del fármaco. Esto se describe más completamente en la solicitud de patente de EE.UU. comúnmente cedida. nº de serie ……. titulada ("*Method for Making Pharmaceutical Multiparticulates*", Expediente del agente Nº PC25021), presentada simultáneamente con la presente, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

Una vez que se ha formado la mezcla fundida, se suministra a un atomizador que rompe la mezcla fundida en pequeñas gotitas. Prácticamente se puede usar cualquier método para suministrar la mezcla fundida al atomizador, incluyendo el uso de bombas y varios tipos de dispositivos neumáticos, tales como recipientes presurizados o con pistón. El extrusor por sí mismo puede ser utilizado para suministrar la mezcla fundida al atomizador. Típicamente, la mezcla fundida se mantiene a una temperatura elevada durante el suministro al atomizador para evitar su solidificación y para mantenerla fluyente.

En general, la atomización se produce de una de varias maneras, que incluyen: (1) por "presión" o boquillas de un solo fluido; (2) por boquillas de dos fluidos; (3) por atomizadores centrífugos o de disco giratorio, (4) por boquillas ultrasónicas; y (5) por boquillas vibratorias mecánicas. Se pueden encontrar descripciones detalladas de procedimientos de atomización en la obra de Lefebvre, *Atomization and Sprays* (1989) o en el texto *Perry's Chemical Engineer's Hanbook* (7th Ed. 1997), Ambos de los cuales se incorporan en la presente memoria por referencia.

Hay muchos tipos y diseños de boquillas de presión, que generalmente suministran la mezcla fundida a alta presión a un orificio. La mezcla fundida sale del orificio en forma de un filamento o como una lámina delgada que se rompe en filamentos, que posteriormente se rompen a su vez en gotitas. La caída de la presión de funcionamiento a través de la boquilla de presión varía desde 1 bar a 70 bares manométricos, dependiendo de la viscosidad de la mezcla fundida, el tamaño del orificio y el tamaño deseado de las multipartículas.

En boquillas de dos fluidos, la mezcla fundida se pone en contacto con una corriente de gas, típicamente aire o nitrógeno, que fluye a una velocidad suficiente para atomizar la mezcla fundida. En configuraciones de mezclamiento interno, la mezcla fundida y el gas se mezclan en el interior de la boquilla antes de su descarga a través del orificio de la boquilla. En configuraciones de mezclamiento externo, gas a alta velocidad fuera de la boquilla entra en contacto con la mezcla fundida. La caída de presión de gas a través de tales boquillas de dos fluidos varía típicamente desde 0,5 bar a 10 bares manométricos.

En atomizadores centrífugos, también conocidos como atomizadores giratorios o atomizadores de disco giratorio, la mezcla fundida se alimenta sobre una superficie giratoria, en donde se provoca que se extienda por la fuerza centrífuga. La superficie giratoria puede tener varias formas, ejemplos de los cuales incluyen un disco plano, una copa, un disco con paletas, y una rueda ranurada. La superficie del disco también puede ser calentada para ayudar a la formación de las multipartículas. Con los atomizadores de disco plano y centrífugos de copa se observan varios mecanismos de atomización, dependiendo del flujo de la mezcla fundida al disco, la velocidad de rotación del disco, el diámetro del disco, la viscosidad de la alimentación, y la tensión superficial y densidad de la alimentación. A bajos caudales, la mezcla fundida se extiende a través de la superficie del disco y cuando alcanza el borde del disco, forma una gotita individual, que es lanzada luego desde el disco. A medida que aumenta el flujo de la mezcla fundida hacia el disco, la mezcla tiende a dejar el disco en forma de un filamento, en lugar de como una gota individual. El

filamento se rompe posteriormente en gotitas de tamaño bastante uniforme. Incluso a mayores caudales la mezcla fundida sale del borde del disco en forma de una lámina delgada y continua, que se disgrega posteriormente en filamentos y gotitas de tamaños irregulares. El diámetro de la superficie giratoria varía generalmente desde 2 cm a 50 cm, y las velocidades de rotación varían desde 500 rpm a 100.000 rpm o superiores, dependiendo del tamaño deseado de las multipartículas, las propiedades de la mezcla fundida y el caudal que llega al atomizador.

En boquillas ultrasónicas, la mezcla fundida se alimenta a través o sobre un transductor y trompa, que vibra a frecuencias ultrasónicas, atomizando la mezcla fundida en pequeñas gotitas. En boquillas vibratorias mecánicas, la mezcla fundida se alimenta a través de una aguja que vibra a una frecuencia controlada, atomizando la mezcla fundida en pequeñas gotitas. En ambos casos, el tamaño de partículas producido está determinado por el caudal de líquido, la frecuencia de los ultrasonidos o vibración y el diámetro del orificio.

El fármaco y el vehículo se suministran a la etapa de atomización del procedimiento en forma de una mezcla fundida. Preferiblemente, el tiempo medio de permanencia para el fármaco en la mezcla fundida antes de la solidificación es al menos 5 segundos, más preferiblemente al menos 10 segundos, y lo más preferiblemente al menos 15 segundos, con el fin de garantizar que el fármaco esté distribuido de manera sustancialmente uniforme en la mezcla fundida . También se prefiere que el tiempo medio de permanencia del fármaco en la mezcla fundida sea no más de aproximadamente 20 minutos para limitar las reacciones de degradación de fármacos, tales como oxidación, reducción, esterificación, transesterificación, hidrólisis, lactonización o ciclación de anillos. Dependiendo de la reactividad del fármaco, puede ser preferible reducir aún más el tiempo que el fármaco está en la mezcla fundida a muy por debajo de 20 minutos con el fin de mantener la degradación del fármaco en un nivel aceptable. En tales casos, puede ser preferible que tales mezclas sean fundidas durante menos de 15 minutos, y en algunos casos, incluso menos de 10 minutos.

El tiempo medio de permanencia del material en un extrusor se puede determinar por métodos muy conocidos en la técnica. En un método ilustrativo, se añade a la alimentación una pequeña cantidad de colorante u otro compuesto similar, mientras que el extrusor está funcionando en condiciones nominales. El material extruido se analiza a continuación en el tiempo para evaluar el colorante, a partir del cual se determina el tiempo medio de permanencia del colorante en el extrusor.

Una vez que la mezcla fundida ha sido atomizada, las gotitas se solidifican, típicamente por contacto con un gas o líquido a una temperatura por debajo de la temperatura de solidificación de las gotitas. Típicamente, es deseable que las gotitas se solidifiquen en menos de aproximadamente 60 segundos, preferiblemente en menos de aproximadamente 10 segundos, más preferiblemente en menos de aproximadamente 1 segundo. Frecuentemente, la solidificación a temperatura ambiente da como resultado una solidificación suficientemente rápida de las gotitas. Sin embargo, la etapa de solidificación se produce frecuentemente en un espacio cerrado para simplificar la recogida de las multipartículas. En tales casos, la temperatura del medio de solidificación (ya sea gas o líquido) aumentará con el tiempo a medida que las gotitas se introducen en el espacio cerrado, lo que conduce a las posibles reacciones de degradación del fármaco. Por lo tanto, se hace circular frecuentemente un gas o líquido de enfriamiento a través del espacio cerrado para mantener una temperatura de solidificación constante.

Fármacos

Las multipartículas formadas por el procedimiento de la presente invención comprenden un fármaco y un vehículo. Preferiblemente, el fármaco constituye al menos 5% en peso del peso total de las multipartículas, más preferiblemente al menos 10% en peso, incluso más preferiblemente al menos 20% en peso y más preferiblemente al menos 40% en peso. El término "fármaco", como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que se acompañan, incluye, a modo de ejemplo y no de limitación, cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produzca un efecto localizado o sistémico en animales. El término "animales" incluye mamíferos, particularmente seres humanos, así como otros animales.

El fármaco presente en las multipartículas formadas por la presente invención puede ser amorfo o cristalino. Preferiblemente, el fármaco es cristalino, incluyendo cualquier forma polimorfa cristalina. Una "porción principal" del fármaco en las multipartículas puede ser cristalina, lo que significa que al menos 70% del fármaco es cristalino. El grado de cristalinidad de los fármacos en las multipartículas puede ser "sustancialmente cristalino", lo que significa que la cantidad de fármaco cristalino en las multipartículas es al menos aproximadamente 80%, "casi completamente cristalino", lo que significa que la cantidad de fármaco cristalino es al menos aproximadamente 90%, o "esencialmente cristalino," lo que significa que la cantidad de fármaco cristalino en las multipartículas es al menos 95%.

La cristalinidad del fármaco en las multipartículas se puede determinar realizando un análisis por difracción de rayos X sobre polvo (abreviadamente PXRD, por la expresión inglesa "*Powder X Ray Diffraction*"). En un procedimiento ilustrativo, el análisis por PXRD se puede realizar en un difractómetro Bruker AXS D8 Advance. En este análisis, muestras de aproximadamente 500 mg se introducen en copas para muestras Lucite y la superficie de las muestras se alisa utilizando un portaobjetos de microscopio de vidrio para proporcionar una superficie de las muestras consistentemente lisa que esté a nivel con la parte superior de la copa para muestras. Las muestras se hacen girar en el plano φ a una velocidad de 30 rpm para minimizar los efectos de orientación de los cristales. La fuente de

rayos X (S/B KCu_{α}, λ = 1,54 Å) se hace funcionar a un voltaje de 45 kV y a una corriente de 40 mA. Los datos de cada muestra se recogen durante un período de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 minutos en un modo de barrido detector continuo a una velocidad de barrido de aproximadamente 1,8 segundos/paso a aproximadamente 12 segundos/paso y un tamaño de paso de 0,02º/paso. Se recogen difractogramas en el intervalo 2θ de aproximadamente 4º a 30º.

La cristalinidad de la muestra de ensayo se determina por comparación con dos o más patrones de calibración que consisten en mezclas físicas de fármaco cristalino y vehículo. Cada mezcla física se mezcla aproximadamente 15 minutos en un mezclador Turbula. Usando el programa informático del instrumento, el área bajo la curva del difractograma se integra en el intervalo 2θ usando una línea base lineal. Este intervalo de integración incluye tantos picos específicos del fármaco como sea posible aunque excluyendo los picos relacionadas con el vehículo. A partir de los patrones de calibración se genera una curva de calibración lineal del porcentaje de fármaco cristalino frente al área bajo la curva del difractograma. La cristalinidad de la muestra de ensayo se determina entonces usando estos resultados de calibración y el área bajo la curva para la muestra de ensayo. Los resultados se presentan como un porcentaje medio de la cristalinidad del fármaco (por masa de cristales).

Generalmente se prefiere la forma cristalina de un fármaco puesto que es químicamente más estable que la forma amorfa. Esta estabilidad química surge del hecho de que en forma cristalina las moléculas de fármaco están encerradas en una estructura tridimensional rígida que es un estado de baja energía termodinámica. La eliminación de una molécula de fármaco de esta estructura, por ejemplo, para que reaccione con un vehículo, consumirá por tanto una cantidad considerable de energía. Además, las fuerzas de los cristales reducen la movilidad de las moléculas del fármaco en la estructura cristalina. El resultado es que la velocidad de degradación del fármaco cristalino se reduce significativamente en comparación con las formulaciones que contienen fármaco amorfo.

El procedimiento de la presente invención es particularmente ventajoso para fármacos que son "termolábiles", es decir fármacos que se degradan químicamente al menos 0,01% en peso cuando se mantienen en la mezcla fundida durante 60 minutos. Los tipos de reacciones de degradación química que pueden ocurrir incluyen, aunque sin limitación, hidrólisis, lactonización, esterificación, oxidación, reducción, ciclación de anillos y transesterificación.

Los fármacos termolábiles se pueden identificar experimentalmente determinando de si el fármaco reacciona químicamente o se degrada cuando se mantiene en la mezcla fundida durante 60 minutos. En general, la degradación del fármaco se puede medir usando cualquier método convencional para medir la pureza o potencia de un fármaco en una composición farmacéutica. Por ejemplo, la pureza o potencia del principio activo antes de la formación de la mezcla fundida se puede medir utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) u otros métodos analíticos muy conocidos en la técnica. A continuación, se forma la mezcla fundida que comprende el fármaco y el vehículo y se mantiene el fármaco en la mezcla fundida durante 60 minutos. Entonces se determina la pureza o potencia del fármaco después de estar en la mezcla fundida durante 60 minutos. Una disminución significativa de la potencia o pureza indica que se ha producido una reacción química y es una indicación de mala estabilidad química.

Un método alternativo utilizado para determinar si un fármaco es termolábil es determinar la concentración de un(unos) producto(s) de degradación del fármaco en las multipartículas después de ser mantenido en la mezcla fundida durante 60 minutos. Un aumento de la concentración de un(unos) producto(s) de degradación del fármaco en comparación con la concentración presente en el principio activo a granel indicaría una reacción del fármaco. Se puede usar una HPLC u otra técnica analítica para determinar la concentración del (de los) producto(s) de degradación del fármaco.

Estas técnicas se pueden utilizar para determinar el "grado de degradación" de un fármaco después de ser mantenido en la mezcla fundida durante 60 minutos restando el porcentaje final de pureza del fármaco (determinado midiendo la disminución de fármaco presente o el aumento de las impurezas del fármaco presentes) del porcentaje inicial de pureza del fármaco. Por ejemplo, una muestra que contiene inicialmente 100 mg de fármaco y que no tiene impurezas medibles tendría un porcentaje inicial de pureza del fármaco de 100% en peso. Si, después de ser mantenido en la mezcla fundida durante 60 minutos, la cantidad de fármaco en la muestra disminuye hasta 95 mg, el porcentaje final de pureza del fármaco sería 95% en peso y el grado de degradación sería 100% en peso menos 95% en peso, o sea 5% en peso. Alternativamente, si se encontró que 100 mg del principio activo tenía inicialmente 2 mg de impurezas presentes, tendría un porcentaje inicial de pureza del fármaco de 98% en peso. Si, después de ser mantenido en la mezcla fundida durante 60 minutos, las impurezas totales presentes hubieran aumentado hasta 6% en peso, el porcentaje final de pureza del fármaco sería 94% en peso y el grado de degradación sería 98% en peso menos 94% en peso, o sea 4% en peso.

Alternativamente, el grado de degradación se puede determinar restando la cantidad de uno o más productos de degradación específicos de fármacos inicialmente presentes de la cantidad del (de los) producto(s) de degradación específico(s) presente(s) después de mantener el fármaco en la mezcla fundida durante 60 minutos. Esta medida es útil cuando hay varios productos de degradación de fármacos, de los cuales sólo interesan uno o unos pocos. Por ejemplo, si un fármaco contenía inicialmente un producto de degradación específico a una concentración de 3% en peso y después de ser mantenido en la mezcla fundida durante 60 minutos la concentración de dicho producto de degradación era 6% en peso, el grado de degradación sería 6% en peso menos 3% en peso, o sea 3% en peso.

La necesidad de la presente invención será generalmente mayor cuando aumente la reactividad del fármaco con la mezcla fundida o la sensibilidad a ella. El procedimiento de la presente invención se prefiere para fármacos termolábiles que tengan un grado de degradación que sea mayor que 0,01% en peso después de ser mantenido en la mezcla fundida durante 60 minutos. Por tanto, se prefiere el procedimiento de la presente invención para fármacos termolábiles que tengan un grado de degradación de al menos 0,05% en peso, más preferiblemente al menos 0,1% en peso y más preferiblemente al menos 0,5% en peso.

El grado de degradación de un fármaco dependerá de varios factores, incluyendo: (1) la composición química del fármaco, (2) la composición química del vehículo, (3) otros excipientes usados en la mezcla fundida y (4) la temperatura de la mezcla fundida. Un fármaco puede ser termolábil cuando se utiliza en una formulación en multipartículas, pero no en otra formulación. Por ejemplo, la forma dihidrato cristalina del fármaco azitromicina es termolábil, como se ha definido anteriormente, cuando se mantiene en una mezcla fundida que comprende 50% en peso de dihidrato de azitromicina, 47% en peso de COMPRITOL 888 (una mezcla de behenatos de mono-, di- y triglicerilo comercializada por Gattefosse, Francia) y 3% en peso de PLURONIC F127 (un copolímero de bloques de óxidos de etileno y propileno comercializado por BASF Plc. de Cheshire, Inglaterra) a 90ºC durante 60 minutos. Por el contrario, la misma forma de azitromicina no es termolábil cuando se mantiene durante 60 minutos en una mezcla fundida que comprende 50% en peso de dihidrato de azitromicina, 48% en peso de cera microcristalina y 2% en peso de PLURONIC F127.

Ejemplos de fármacos empleados en las multipartículas preparadas por el procedimiento de la invención incluyen, sin limitación, compuestos inorgánicos y orgánicos que actúan sobre los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, sistema nervioso, músculos del esqueleto, músculos lisos cardiovasculares, sistema circulatorio de la sangre, sitios sinápticos, sitios de unión neuroefectores, sistemas endocrino y hormonal, sistema inmunológico, sistema reproductor, sistemas autocoides, sistemas alimentario y excretor, inhibidores de autocoides y sistemas de histamina. Las clases preferidas de fármacos incluyen, aunque sin limitación, antihipertensores, agentes antiansiedad, agentes anticoagulantes, anticonvulsivos, agentes reductores de la glucosa en sangre, descongestionantes, antihistamínicos, antitusivos, antineoplásicos, bloqueadores beta, antiinflamatorios, agentes antipsicóticos, potenciadores cognitivos, agentes anti-ateroescleróticos, agentes reductores del colesterol, agentes antiobesidad, agentes de trastornos autoinmunitarios, agentes anti-impotencia, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes hipnóticos, agentes anti-Parkinsonismo, agentes anti-enfermedad de Alzheimer, antibióticos, antidepresivos, agentes antivirales, inhibidores de la glicógeno-fosforilasa e inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

Se debe entender que cada fármaco citado incluye la forma neutra del fármaco y sus formas farmacéuticamente aceptables. Por sus "formas farmacéuticamente aceptables" se entiende cualquier derivado o variación farmacéuticamente aceptable, incluyendo estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, enantiómeros, solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, formas de sal y profármacos. Los ejemplos específicos de antihipertensores incluyen prazosina, nifedipino, besilato de amlodipino, trimazosina y doxazosina; ejemplos específicos de un agente reductor de la glucosa en sangre son glipizida y clorpropamida; un ejemplo específico de un agente anti-impotencia es sildenafilo y citrato de sildenafilo; ejemplos específicos de antineoplásicos incluyen clorambucilo, lomustina y equinomicina; un ejemplo específico de un antineoplásico de tipo imidazol es tubulazol; un ejemplo específico de un anti-hipercolesterolémico es atorvastatina cálcica; ejemplos específicos de ansiolíticos incluyen hidrocloruro de hidroxicina e hidrocloruro de doxepina; ejemplos específicos de agentes antiinflamatorios incluyen betametasona, prednisolona, aspirina, piroxicam, valdecoxib, carprofeno, celecoxib, flurbiprofeno y (+)-N-{4-[3-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-ciclopenten-1-il}-N-hidroxiurea; un ejemplo específico de un barbiturato es fenobarbital; ejemplos específicos de antivirales incluyen aciclovir, nelfinavir y virazol; ejemplos específicos de vitaminas/agentes nutricionales incluyen retinol y vitamina E; ejemplos específicos de bloqueadores beta incluyen timolol y nadolol; un ejemplo específico de un emético es apomorfina; ejemplos específicos de un diurético incluyen clortalidona y espironolactona; un ejemplo específico de un anticoagulante es dicumarol; ejemplos específicos de cardiotónicos incluyen digoxina y digitoxina; ejemplos específicos de andrógenos incluyen 17-metiltestosterona y testosterona; un ejemplo específico de un corticoide mineral es desoxicorticosterona; un ejemplo específico de un hipnótico/anestésico esteroide es alfaxalona; ejemplos específicos de agentes anabólicos incluyen fluoximesterona y metanstenolona; ejemplos específicos de agentes antidepresivos incluyen sulpirida, [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-(1-etilpropil)-amina, 3,5-dimetil-4-(3'-pentoxi)-2-(2',4',6'-trimetilfenoxi)piridina, piroxidina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina y sertralina; ejemplos específicos de antibióticos incluyen carbenicilina indanilsódica, hidrocloruro de bacampicilina, troleandomicina, hiclato de doxiciclina, ampicilina, amoxicilina y penicilina G; ejemplos específicos de antiinfecciosos incluyen cloruro de benzalconio y clorhexidina; ejemplos específicos de vasodilatadores coronarios incluyen nitroglicerina y mioflazina; un ejemplo específico de un hipnótico es etomidato; ejemplos específicos de inhibidores de la anhidrasa carbónica incluyen acetazolamida y clorzolamida; ejemplos específicos de antifúngicos incluyen econazol, terconazol, fluconazol, voriconazol y griseofulvina; un ejemplo específico de un antiprotozoario es metronidazol; ejemplos específicos de agentes antihelmínticos incluyen tiabendazol y oxfendazol y morantel; ejemplos específicos de antihistamínicos incluyen astemizol, levocabastina, cetirizina, descarboetoxiloratadina y cinarizina; ejemplos específicos de antipsicóticos incluyen ziprasidona, olanzepina, hidrocloruro de tiotixeno, fluspirileno, risperidona y penfluridol; ejemplos específicos de agentes gastrointestinales incluyen loperamida y cisaprida; ejemplos específicos de antagonistas de la serotonina incluyen ketanserina y mianserina; un ejemplo específico de un anestésico es lidocaína; un ejemplo específico de un agente

hipoglicémico es acetohexamida; un ejemplo específico de un antiemético es dimenhidrinato; un ejemplo específico de un antibacteriano es cotrimoxazol; un ejemplo específico de un agente dopaminérgico es L-DOPA; ejemplos específicos de agentes anti-enfermedad de Alzheimer son THA y donepezilo; un ejemplo específico de un agente antiulceroso/antagonista H2 es famotidina; ejemplos específicos de agentes sedantes/hipnóticos incluyen clordiazepóxido y triazolam; un ejemplo específico de un vasodilatador es alprostadil; un ejemplo específico de un inhibidor plaquetario es prostaciclina; ejemplos específicos de agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)/antihipertensores incluyen ácido enalaprílico, quinapril y lisinopril; ejemplos específicos de antibióticos de tetraciclina incluyen oxitetraciclina y minociclina; ejemplos específicos de antibióticos macrólidos incluyen eritromicina, claritromicina y espiramicina; un ejemplo específico de un antibiótico de azalida es azitromicina; ejemplos específicos de inhibidores de la glicógeno-fosforilasa incluyen [R-(R*S*)]-5-cloro-N-[2-hidroxi-3-{metoximetilamino}-3-oxo-1-(fenilmetil)propil-1H-indol-2-carboxamida y [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico; y ejemplos específicos de inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol incluyen éster isopropílico del ácido [2R,4S]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y éster isopropílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico.

Un fármaco preferido para uso con la presente invención es azitromicina. La azitromicina es el nombre genérico del fármaco 9a-aza-9a-metil-9-desoxo-9a-homoeritromicina A, un compuesto antimicrobiano de amplio espectro derivado de la eritromicina A. Por consiguiente, la azitromicina y ciertos de sus derivados son útiles como antibióticos. La azitromicina puede estar en forma de base libre, una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco. La azitromicina puede estar también en sus formas anhidra, hidratada o solvatada. Se pretende que la invención abarque todas estas formas. La azitromicina presente en las multipartículas de la presente invención es preferiblemente cristalina, incluyendo cualesquiera polimorfos cristalinos. Los diversos polimorfos de la azitromicina cristalina están descritos en la solicitud de patente de EE.UU. pendiente cedida comúnmente nº de serie …… (“*Crystal Forms of Azithromycin*", Expediente del agente Nº PC11724), cuya descripción se incorpora también aquí como referencia. Preferiblemente, la azitromicina está en forma del dihidrato cristalino, descrito en la patente de EE.UU. Nº. 6.268.489, cuya descripción también se incorpora aquí como referencia.

Estabilidad mejorada

El fármaco en las multipartículas preparadas por el procedimiento de la invención tiene mejor estabilidad química en comparación con el mismo fármaco en multipartículas de control. Las multipartículas de control son las mismas que las preparadas por el procedimiento de la invención con la excepción de que el tiempo que el fármaco está en la mezcla fundida es de 60 minutos. El período de tiempo de 60 minutos se eligió como un control apropiado, ya que generalmente representa el tiempo más corto que un fármaco está en presencia de una mezcla fundida en un proceso de fusión-solidificación convencional económico para formar multipartículas del fármaco.

Un "grado relativo de mejora en la estabilidad química" se puede usar para medir la mejora de la estabilidad química obtenida usando el procedimiento de la invención. Esta medida se determina dividiendo (i) el grado de degradación del fármaco en las multipartículas de control por (ii) el grado de degradación del fármaco en multipartículas preparado por el procedimiento de la invención. Por ejemplo, cuando el grado de degradación de un fármaco en las multipartículas de control es 50% en peso y el grado de degradación de las multipartículas preparadas por el procedimiento de la invención es 1% en peso, el grado relativo de mejora es 50% en peso ÷ 1% en peso, o sea 50.

Las multipartículas preparadas por el procedimiento de la presente invención proporcionan una mejora medible de la estabilidad química del fármaco con relación a las multipartículas que contienen fármaco de control. Por "mejora medible" de la estabilidad química se entiende que el grado relativo de mejora de la estabilidad química es al menos 1,05. Cuando el fármaco es particularmente inestable, pueden ser necesarios mayores grados relativos de mejora para que sea farmacéuticamente aceptable la estabilidad química de las multipartículas. En dichos casos, el procedimiento de la invención proporciona mayor estabilidad química cuando el grado relativo de mejora es al menos aproximadamente 1,10, preferiblemente al menos aproximadamente 1,25, más preferiblemente al menos aproximadamente 2, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 5, y lo más preferiblemente al menos 10. De hecho, algunas multipartículas preparadas por el procedimiento de la invención pueden lograr un grado relativo de mejora de la estabilidad química mayor que 100.

Vehículos y excipientes

Las multipartículas formadas por el procedimiento de la presente invención incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable, que en general se refiere a todas las especies o excipientes que no son fármacos presentes en las multipartículas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no debe ser perjudicial para el paciente. El vehículo actúa como matriz para las multipartículas o para controlar la velocidad de liberación del fármaco desde las multipartículas, o ambas funciones.

Los vehículos utilizados en el procedimiento de la presente invención comprenderán generalmente de 20% en peso a 95% en peso de las multipartículas, basado en la masa total de las multipartículas. Los vehículos son

preferiblemente sólidos a temperaturas de aproximadamente 40ºC o menos. Los inventores han encontrado que si el vehículo no es sólido a 40ºC o menos, no puede haber cambios en las características físicas de la composición con el tiempo, especialmente cuando se conserva a temperaturas elevadas, tales como a 40ºC. Por tanto, se prefiere que el vehículo sea un sólido a temperaturas de aproximadamente 50ºC o menos, más preferiblemente alrededor de 60ºC o menos.

Una clase ilustrativa de vehículos es materiales de matriz. Materiales de matriz ilustrativos incluyen ceras, tales como cera sintética, cera microcristalina, cera parafínica, cera de carnauba y cera de abejas blanca y amarilla; alcoholes de cadena larga, tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico y polietilenglicol; poloxámeros (copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno); éteres, tales como polioxietileno-alquil-éteres; ésteres de ácidos grasos de cadena larga, también conocidos como grasas, tales como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de aceite de ricino polietoxilado, aceites vegetales hidrogenados, dibehenato de glicerilo, mezclas de mono-, di- y tri-alquil-glicéridos y tri-alquil-glicéridos, incluyendo triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo y tribehenato de glicerilo; ésteres de ácidos grasos de cadena corta a media, tales como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, citrato de trietilo, lecitina, triacetina y sebacato de dibutilo; ésteres de ácidos grasos glicolizados, tales como estearato de polietilenglicol, diestearato de polietilenglicol; polisorbatos; y ácidos carboxílicos, tales como ácido esteárico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico y ácido maleico; y sus mezclas.

Otra clase de vehículos es los potenciadores de la disolución. Los potenciadores de la disolución aumentan la velocidad de disolución del fármaco en el vehículo. En general, los potenciadores de la disolución son compuestos anfifílicos y en general son más hidrófilos que los materiales de matriz. Los potenciadores de la disolución ilustrativos incluyen alcoholes, tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico y polietilenglicol; agentes dispersantes o emulsionantes, tales como poloxámeros, sales de docusato, polioxietileno-alquil-éteres, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, polisorbatos, polioxietileno-alquil-ésteres, laurilsulfato de sodio y monoésteres de sorbitán; azúcares, tales como glucosa, sacarosa, xilitol, sorbitol y maltitol; sales, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de litio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de magnesio y fosfato de potasio; aminoácidos, tales como alanina y glicina; y sus mezclas.

Otra clase útil de vehículos incluye materiales utilizados para ajustar la viscosidad de la mezcla fundida utilizada para formar las multipartículas. La viscosidad de la mezcla fundida es una variable clave en la obtención de multipartículas con una distribución estrecha de tamaño de partículas. Los excipientes de ajuste de la viscosidad comprenderán generalmente 0 a 25% en peso de las multipartículas, basado en la masa total de las multipartículas. Generalmente, cuando se emplea un procedimiento de fusión-solidificación de disco giratorio, se prefiere que la viscosidad de la mezcla fundida sea al menos aproximadamente 1 cp y menor que aproximadamente 10.000 cp, más preferiblemente al menos 50 cp y menor que aproximadamente 1000 cp. Si la mezcla fundida tiene una viscosidad fuera de estos intervalos preferidos, se puede añadir un excipiente de ajuste de la viscosidad para obtener una mezcla fundida dentro del intervalo de viscosidad preferido. Ejemplos de excipientes reductores de la viscosidad incluyen alcohol estearílico, alcohol cetílico, polietilenglicol de bajo peso molecular (menor que aproximadamente 1000 daltones), alcohol isopropílico y agua. Ejemplos de excipientes que aumentan la viscosidad incluyen cera microcristalina, cera parafínica, cera sintética, polietilenglicoles de alto peso molecular (mayor que aproximadamente 5000 daltones), dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, azúcares y sales.

Se pueden añadir otros excipientes para ajustar las características de liberación de las multipartículas o para mejorar el procesamiento y constituirán típicamente de 0 a 50% en peso de las multipartículas, basado en la masa total de las multipartículas. Por ejemplo, se pueden usar ácidos o bases para ralentizar o acelerar la liberación del fármaco, dependiendo de la naturaleza del fármaco y de los otros excipientes. Ejemplos de bases que se pueden incluir en la composición incluyen fosfato di- y tri-básico de sodio, fosfato di- y tri-básico de calcio, mono-, di- y tri-etanolamina, hidrogenocarbonato de sodio, dihidrato de citrato de sodio, polímeros y copolímeros de metacrilato funcionalizados con amina, tales como EUDRAGIT E100 de Rohm GmbH, así como otro óxido, hidróxido, sales fosfato, carbonato, hidrogenocarbonato y citrato, incluyendo diversas formas hidratadas y anhidras conocidas en la técnica.

Incluso se pueden añadir otros excipientes para reducir la carga estática de las multipartículas; ejemplos de dichos agentes anti-estáticos incluyen talco y dióxido de silicio coloidal.

También se pueden añadir aromatizantes, colorantes y otros excipientes en sus cantidades usuales para sus fines habituales.

Cuando el vehículo comprende dos o más excipientes pueden formar una sola fase termodinámicamente estable. En dichos casos, se pueden utilizar excipientes que no sean sólidos a una temperatura inferior a aproximadamente 40ºC, siempre que el vehículo sea sólido a una temperatura de hasta aproximadamente 40ºC. Esto dependerá del punto de fusión de los excipientes utilizados y de la cantidad relativa de vehículo incluido en la composición. En general, cuanto mayor sea el punto de fusión de un excipiente, mayor será la cantidad de un excipiente de bajo punto de fusión que se puede añadir a la composición siempre que continúe manteniendo un vehículo en una fase sólida a 40ºC o menos.

Alternativamente, los excipientes utilizados para formar el vehículo pueden formar dos o más fases termodinámicamente estables. En dichos casos, el vehículo comprenderá una fase enriquecida en un excipiente y una segunda fase enriquecida en el otro u otros excipientes. Dichos vehículos en dos o más fases se puede fundir completamente a las temperaturas del procedimiento formando multipartículas o una fase pueden ser sólida mientras que la otra u otras se funden, lo que da como resultado una suspensión de una fase del vehículo en la otra u otras fases del vehículo.

Cuando los excipientes utilizados para formar el vehículo forman dos o más fases termodinámicamente estables pero se desea una sola fase, por ejemplo, para obtener un perfil específico de liberación controlada, se puede incluir en la composición un tercer excipiente que actúa como modificador de fases, dando como resultado una sola fase termodinámicamente estable que comprende los tres excipientes. Por ejemplo, puede ser deseable usar un vehículo que comprenda cera microcristalina y un poloxámero para obtener multipartículas con el perfil de liberación deseado. La naturaleza hidrófoba de la cera microcristalina y la naturaleza hidrófila del poloxámero dan como resultado la formación de un vehículo de dos fases. Incluyendo una pequeña cantidad de un tercer componente, tal como alcohol estearílico, en la formulación, se puede obtener un vehículo de una sola fase lo que da como resultado multipartículas con el perfil de liberación deseado.

Se prefiere que el fármaco tenga una baja solubilidad en el vehículo, donde la solubilidad se define como la masa de fármaco disuelto en el vehículo dividida por la masa total de vehículo y fármaco disuelto en las condiciones del procedimiento en las que se forma la mezcla fundida. La baja solubilidad limitará la formación de fármaco amorfo durante el proceso de formación de multipartículas. Preferiblemente, la solubilidad del fármaco en el vehículo es menor que aproximadamente 20% en peso, más preferiblemente menor que aproximadamente 10% en peso e incluso más preferiblemente menor que aproximadamente 5% en peso. La solubilidad del fármaco en un vehículo se puede medir añadiendo lentamente fármaco cristalino a una muestra fundido del vehículo y determinando el punto en el que el fármaco ya no se disolverá en la muestra fundida, ya sea visualmente o por técnicas de análisis cuantitativo, tal como dispersión de luz. Alternativamente, se puede añadir a una muestra del vehículo fundido un exceso de fármaco cristalino para formar una suspensión. Esta suspensión puede entonces ser filtrada o centrifugada para eliminar cualquier fármaco cristalino no disuelto y se puede medir la cantidad de fármaco disuelto en la fase líquida utilizando técnicas cuantitativas estándares, tal como por HPLC. Al realizar estos ensayos, la actividad de cualquiera de las especies volátiles en el vehículo, atmósfera o gas al que se exponga el fármaco se debe mantener suficientemente alta de modo que la forma cristalina del fármaco no cambie durante el ensayo, como se mencionó anteriormente.

En una realización, las multipartículas comprenden 20 a 75% en peso de fármaco y 25 a 80% en peso de un vehículo, comprendiendo el vehículo dos o más excipientes, siendo uno de los excipientes 0,1 a 30% en peso de un excipiente potenciador de la disolución basado en la masa total de las multipartículas.

En una realización preferida, las multipartículas comprenden 35 a 55% en peso de fármaco; 40 a 65% en peso de un excipiente seleccionado de ceras, tales como cera sintética, cera microcristalina, cera parafínica, cera de carnauba y cera de abejas; glicéridos, tales como monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, derivados de aceite de ricino polietoxilado, aceites vegetales hidrogenados, mono-, di- o tri-behenatos de glicerilo, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo; y sus mezclas; y 0,1 a 15% en peso de un excipiente potenciador de la disolución seleccionado de agentes emulsionantes o dispersantes, tales como poloxámeros, polioxietileno-alquil-éteres, polisorbatos, polioxietileno-alquil-ésteres, laurilsulfato de sodio y monoésteres de sorbitán; alcoholes, tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico y polietilenglicol; azúcares, tales como glucosa, sacarosa, xilitol, sorbitol y maltitol; sales, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de litio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de magnesio y fosfato de potasio; aminoácidos, tales como alanina y glicina; y sus mezclas.

En otra realización preferida ilustrativa, las multipartículas preparadas por el procedimiento de la presente invención comprenden: (a) un fármaco cristalino; (b) un vehículo glicérido que tiene al menos un sustituyente alquilato de al menos 16 átomos de carbono; y (c) un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero). Al menos 70% en peso del fármaco en las multipartículas es cristalino. La elección de estos excipientes vehículos particulares permite el control preciso de la velocidad de liberación del fármaco en un amplio intervalo de velocidades de liberación. Pequeños cambios en las cantidades relativas del vehículo glicérido y el poloxámero dan como resultado grandes cambios en la velocidad de liberación del fármaco. Esto permite que la velocidad de liberación del fármaco de las multipartículas sea controlada con precisión seleccionando la relación adecuada del fármaco, del vehículo glicérido y del poloxámero. Estos materiales de matriz tienen la ventaja adicional de liberar casi todo el fármaco de las multipartículas. Dichas multipartículas han sido descritas más completamente en la solicitud de patente de EE.UU. cedida comúnmente nº de serie …. ("*Multiparticulate Crystalline Drug Compositions Having Controlled Release Profiles*", Expediente del Agente Nº PC25020), presentada simultáneamente con la presente invención, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

Formas farmacéuticas

Las multipartículas se pueden utilizar en formas farmacéuticas ajustables de acuerdo con el peso de un animal individual que necesita tratamiento ajustando simplemente la masa de las partículas en la forma farmacéutica

adecuada al peso del animal. Las multipartículas se pueden administrar usando cualquier forma farmacéutica conocida, incluyendo: polvos o gránulos que se pueden tomar por vía oral, ya sea en seco o reconstituidos por adición de agua u otros líquidos para formar una pasta, suspensión espesa, suspensión o solución; comprimidos; cápsulas; un envase de dosis unitarias, denominado algunas veces en la técnica un "sobre" o un "polvo reconstituible para vía oral" (abreviadamente OPC, por su expresión en inglés *Oral Powder For Constitution*); y píldoras. Diversos aditivos se pueden mezclar, moler o granular con las composiciones de esta invención para formar un material adecuado para las formas farmacéuticas anteriores.

Las multipartículas preparadas por el procedimiento de la invención están diseñadas para liberación inmediata, liberación controlada, liberación retardada o liberación prolongada del fármaco después de introducción en un entorno de uso. Como se usa en la presente memoria, un "entorno de uso" puede ser bien el entorno *in vivo* del tracto gastrointestinal, subdérmico, intranasal, bucal, intratecal, ocular, intraaural, subcutáneo, vaginal, vasos sanguíneos arteriales y venosos, tracto pulmonar o tejido intramuscular de un animal, tal como un mamífero y particularmente un ser humano; o el entorno *in vitro* de una solución de ensayo, tal como un tampón gástrico (abreviadamente GB, por su expresión en inglés *Gastric Buffer*) simulado, un tampón intestinal (abreviadamente IB, por su expresión en inglés *Intestinal Buffer*) simulado, una solución salina tamponada con fosfato (abreviadamente PBS, por su expresión en inglés *Phosphate Buffered Saline*) o una solución duodenal modelo en ayunas (abreviadamente MFD, por su expresión en inglés *Model Fasted Duodenal*).

Las multipartículas también se pueden dosificar con un vehículo dosificador para ayudar a reducir la gravedad o incidencia de efectos secundarios. Esto está descrito más completamente para multipartículas que contienen azitromicina en la solicitud de patente de EE.UU. cedida comúnmente nº de serie … ("*Dosing Vehicles for Azithromycin Multiparticulate Dosage Forms*," Expediente del Agente Nº PC25240), presentada simultáneamente con la presente invención, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

Las multipartículas también se pueden recubrir con uno o más recubrimientos para liberación controlada del fármaco, para liberación retardada del fármaco, para mejorar la estabilidad, para enmascarar el sabor y para otros usos conocidos en la técnica. Los excipientes y métodos de recubrimiento adecuados para formar dichos recubrimientos sobre núcleos que contienen azitromicina están descritos más completamente en la solicitud de patente de EE.UU. cedida comúnmente nº de serie …. ("*Coated Azithromycin Multiparticulates with Improved Chemical Stability*", Expediente del Agente Nº PC11069), presentada simultáneamente con la presente invención, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

Las multipartículas también se pueden tratar posteriormente para mejorar la cristalinidad y/o la estabilidad del fármaco en multipartículas. En una realización, las multipartículas comprenden un fármaco y al menos un vehículo, teniendo el vehículo un punto de fusión T_m ºC; las multipartículas se tratan por lo menos uno de: (i) calentamiento de las multipartículas hasta una temperatura de al menos 35ºC y menos de (T_m ºC – 10ºC) y (ii) exposición de las multipartículas a un agente potenciador de la movilidad. Esta etapa de tratamiento posterior da como resultado un aumento de la cristalinidad del fármaco en las multipartículas y típicamente una mejora en al menos una de la estabilidad química, estabilidad física y estabilidad de disolución de las multipartículas. Los procesos del tratamiento posterior están descritos más completamente en la solicitud de patente de EE.UU. cedida comúnmente nº de serie … ("Multiparticulate Compositions with Improved Stability", Expediente del Agente Nº PC11900), presentada simultáneamente con la presente invención, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Por tanto, las siguientes realizaciones específicas deben interpretarse como meramente ilustrativas y no restrictivas del alcance de la invención. Los expertos en la técnica entenderán que se pueden utilizar variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Control C1

Los inventores han encontrado que la azitromicina puede formar ésteres de azitromicina por esterificación directa y por transesterificación cuando se mantiene en una masa fundida que contiene un vehículo que tiene sustituyentes ácidos y/o ésteres. En estas condiciones, la azitromicina es termolábil.

Para el Control C1, se prepararon multipartículas que comprendían 50% en peso de dihidrato de azitromicina, 45% en peso de COMPRITOL 888 y 5% en peso de PLURONIC F127 añadiendo en primer lugar los componentes a un recipiente y calentando el contenido hasta 90ºC con agitación para formar la mezcla fundida. Esta mezcla fundida se mantuvo a 90ºC durante 60 minutos. Después, la mezcla fundida se suministró a un atomizador de disco giratorio a una velocidad de 140 g/min para formar multipartículas. La superficie del atomizador de disco giratorio se mantuvo a 90ºC mientras se preparaban las multipartículas, y el disco se hizo girar a 5500 rpm. Las multipartículas así formadas fueron luego tratadas posteriormente colocándolas en una bandeja poco profunda de una profundidad menor que aproximadamente 2 cm. A continuación, esta bandeja se colocó en un horno de atmósfera controlada a 40ºC y 75% de humedad relativa (HR) durante 5 días. La Tabla 1 resume las condiciones utilizadas para formar las multipartículas de Control C1.

Se analizaron muestras de las multipartículas para determinar los ésteres de azitromicina por una primera extracción de la muestra con metanol a una concentración de 1,25 mg de azitromicina/mL y tratamiento con ultrasonidos durante 15 minutos. Las soluciones de muestra se filtraron después con un filtro de jeringa de nilón de 0,45 µm. Las soluciones de muestra se analizaron entonces por HPLC usando una columna de HPLC Hypersil BDS C18 de 4,6 mm x 250 mm (5 µm) en un cromatógrafo de líquidos Hewlett Packard HP1100. La fase móvil empleada para la elución de la muestra fue un gradiente de alcohol isopropílico y tampón de acetato de amonio 25 mM (pH aproximadamente 7) como sigue: condiciones iniciales de 50/50 (v/v) de alcohol isopropílico/acetato de amonio; a continuación se aumentó el porcentaje de alcohol isopropílico hasta 100% durante 30 minutos y se mantuvo al 100% durante 15 minutos más. El caudal fue 0,80 mL/min. El método usó un volumen de inyección de 75 µL y una temperatura de la columna de 43ºC.

Para la detección se usó un espectrómetro de masas Finnigan LCQ Classic. Se utilizó la fuente de ionización química a presión atmosférica (abreviadamente APCI, por su expresión en inglés *Atmospheric Pressure Chemical Ionization*) en un modo de ion positivo con un método selectivo de monitorización de iones. Los valores de ésteres de azitromicina se calcularon a partir de las áreas de los picos del espectro de masas (EM) en base a un patrón de azitromicina externo. Los valores de ésteres de azitromicina se expresaron en porcentaje de la azitromicina total en la muestra. Los resultados de este análisis se recogen en la Tabla 2 y muestran que las multipartículas del Control C1 contenían 0,52% en peso de ésteres de azitromicina, correspondiente a un grado de degradación de 0,52% en peso. Estos datos verifican que la azitromicina, cuando se utiliza en la formulación de Control C1, es termolábil.

Ejemplo 1

Se prepararon multipartículas que comprendían 50% en peso de azitromicina, 45% en peso de COMPRITOL 888 y 5% en peso de PLURONIC F127 usando el procedimiento de la presente invención. En primer lugar, se mezclaron 4,75 kg de dihidrato de azitromicina, 4,275 kg de COMPRITOL y 0,475 kg de PLURONIC en un mezclador en V durante 20 minutos. A continuación, esta mezcla se molió usando un molino Fitzpatrick L1A a 3000 rpm, con cuchillas delanteras usando un tamiz de 1,651 mm. La mezcla se mezcló de nuevo en un mezclador en V durante 20 minutos, formando una alimentación de la premezcla.

La alimentación de la premezcla se introdujo en un extrusor Leistritz de 27 mm de doble husillo a un caudal de 140 g/min, produciendo una mezcla fundida que comprendía una suspensión de la azitromicina en el COMPRITOL/PLURONIC a una temperatura de aproximadamente 90ºC. A continuación, la suspensión de alimentación se introdujo en un atomizador de disco giratorio para formar multipartículas; la superficie del disco se mantuvo a 90ºC mientras se hacía girar a 5500 rpm. El tiempo de permanencia medio de la azitromicina en el extrusor de doble husillo fue menor que aproximadamente 3 minutos, y el tiempo total que la azitromicina se mantuvo en la mezcla fundida fue menor que aproximadamente 5 minutos. Las partículas formadas por el atomizador se solidificaron en el aire ambiente y se recogieron un total de 9,5 kg de multipartículas. Las condiciones para la formación de las multipartículas del Ejemplo 1 se resumen en la Tabla 1.

Las multipartículas así formadas se trataron posteriormente como sigue. Muestras de las multipartículas se colocaron en una bandeja poco profunda de una profundidad de aproximadamente 2 cm. A continuación, esta bandeja se colocó en un horno de atmósfera controlada a 40ºC y 75% de HR durante 5 días.

Se analizaron muestras de las multipartículas del Ejemplo 1 para determinar los ésteres de azitromicina como en el Control C1. Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 2 y muestran que las multipartículas formadas por el procedimiento de la presente invención contenían 0,04% en peso de ésteres de azitromicina, correspondiente a un grado de degradación de 0,04% en peso. Por tanto, el procedimiento de la presente invención dio como resultado un grado relativo de mejora en la estabilidad química de 13 (0,52% en peso ÷ 0,04% en peso) con relación al Control C1.

Controles C2 y C3

Para los Controles C2 y C3, se prepararon multipartículas como en el Control C1 con las excepciones indicadas en la Tabla 1. Las concentraciones de ésteres de azitromicina se determinaron como en el Control 1 y se recogen en la Tabla 2. Estos resultados confirman que la azitromicina en las formulaciones de C2 y C3 es termolábil.

Ejemplos 2-3

Se prepararon multipartículas como en el Ejemplo 1, que comprendían azitromicina, COMPRITOL 888 y PLURONIC F127 en diversas relaciones con las variables indicadas en la Tabla 1.

La concentración de ésteres de azitromicina en las multipartículas de los Ejemplos 2 y 3 se determinó como en el Control C1. Los resultados de estos ensayos se recogen en la Tabla 2 y muestran bajas concentraciones de ésteres de azitromicina. Estos datos muestran que las multipartículas de los Ejemplos 2 y 3 preparadas por el procedimiento de la presente invención proporcionan un grado relativo de mejora en la estabilidad química de 25 y 27 respecto a los Controles C2 y C3, respectivamente.

Tabla 1

Ej. Nº	Formulación de Azitromicina/ COMPRITOL/PLURONIC (% en peso)	Caudal (g/min)	Velocidad del disco (rpm)	Temperatura del disco (°C)	Tamaño del lote (g)	Tratamiento posterior (ºC/% de HR; días)
C1	50/45/5	140	5500	90	20	40/75; 5
1	50/45/5	140	5500	90	9500	40/75; 5
C2	50/46/4	140	5500	90	20	40/75; 5
2	50,53/45,47/4	140	5500	89	9700	40/75; 5
C3	50/47/3	140	5500	90	20	40/75; 5
3	50/47/3*	180	5500	86	1015	40/75; 5

* 3,45% en peso de agua añadida a la alimentación de la premezcla

Tabla 2

Ej. Nº	Contenido de éster (% en peso)	Grado de degradación (% en peso)	Grado relativo de mejora en la estabilidad química
C1	0,52	0,52	--
1	0,04	0,04	13
C2	0,50	0,50	--
2	0,02	0,02	25
C3	0,54	0,54	--
3	0,02	0,02	27

Velocidades de liberación de azitromicina de los Ejemplos 1-3

Las velocidades de liberación de azitromicina desde las multipartículas de los Ejemplos 1-3 se determinaron usando el procedimiento siguiente. Para los Ejemplos 1-2, una muestra de 750 mg de las multipartículas se colocó en un matraz Dissoette Tipo 2 de USP equipado con palas revestidas de teflón que giraban a 50 rpm. El matraz contenía 900 mL de tampón de Na_3PO_4 50 mM ajustado a pH 6,8 con NaOH, mantenido a 37,0 ± 0,5ºC. Las multipartículas se humedecieron previamente con 10 mL del tampón antes de ser añadidas al matraz. A continuación, se recogió una muestra de 3 mL del fluido en el matraz 5, 15, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la adición de las multipartículas al matraz. Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa de 0,45 µm antes de su análisis por HPLC (Hewlett Packard 1100, columna Waters Symmetry C8, acetonitrilo:metanol: tampón de KH_2PO_4 25 mM 45:30:25 a 1,0 mL/min, absorbancia medida a 210 nm con un espectrofotómetro con conjunto de diodos). El mismo procedimiento se utilizó para evaluar las multipartículas del Ejemplo 3, excepto que se utilizó una muestra de 1048 mg de las multipartículas y el medio de disolución fue KH_2PO_4 50 mM ajustado a pH 6,8 utilizando KOH.

Los resultados de estos ensayos de disolución se recogen en la Tabla 3 y muestran que las multipartículas de los Ejemplos 1-3 presentaban una liberación controlada de la azitromicina.

Tabla 3

Ej. Nº	Tiempo (min)	Azitromicina liberada (%)
1	0	0
	5	11
	15	30
	30	52
	60	77
	120	95
	180	96
2	0	0
	5	9
	15	25
	30	44
	60	68
	120	88
	180	95
3	0	0
	15	14
	30	27
	60	44
	120	81
	180	68

Los términos y expresiones que se han empleado en la memoria descriptiva anterior se utilizan en ella como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas o sus partes, reconociéndose que el alcance de la invención está definido y limitado sólo por las reivindicaciones que siguen.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la formación de multipartículas químicamente estables que contienen un fármaco, que comprende:

(a) formar en un extrusor una mezcla fundida que comprende un fármaco lábil y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho vehículo se selecciona del grupo que consiste en ceras, alcoholes de cadena larga, ésteres de ácidos grasos de cadena larga y sus mezclas, y en donde dicho fármaco en dicha mezcla fundida es cristalino en al menos 70% en peso;

(b) suministrar dicha mezcla fundida a un medio atomizador para formar gotitas de dicha mezcla fundida; y

(c) solidificar dichas gotitas para formar multipartículas.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el tiempo medio en que dicho fármaco está presente en dicha mezcla fundida es mayor de 5 segundos pero menor o igual a 20 minutos.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde el tiempo medio en que dicho fármaco está presente en dicha mezcla fundida es mayor que 10 segundos pero menor o igual a 10 minutos.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho extrusor se selecciona del grupo que consiste en extrusores de un solo tornillo, extrusores de dos tornillos, extrusores de múltiples tornillos, extrusores de pistón, extrusores de bomba y engranaje y extrusores de cinta transportadora.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho medio atomizador se selecciona del grupo que consiste en atomizadores de disco giratorio, boquillas de presión, boquillas de un solo fluido, boquillas de dos fluidos, boquillas ultrasónicas y boquillas vibradoras mecánicas.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha mezcla fundida es al menos una de: (i) una mezcla homogénea de dicho fármaco y dicho vehículo, y (ii) una suspensión homogénea de dicho fármaco en dicho vehículo.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde dicho vehículo se selecciona del grupo que consiste en cera sintética, cera microcristalina, cera parafínica, cera de carnauba, cera de abejas blanca y amarilla, alcohol estearílico, alcohol cetílico, polietilenglicol, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, mono-, di- y tri-alquil-glicéridos, monobehenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, tribehenato de glicerilo, triestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo y sus mezclas.

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha mezcla fundida incluye además un potenciador de la disolución.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde dicho potenciador de la disolución se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, tensioactivos, azúcares, sales, aminoácidos y sus mezclas.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde dicho potenciador de la disolución se selecciona del grupo que consiste en alcohol estearílico, alcohol cetílico, polietilenglicol, poloxámeros, sales docusato, polioxietilen-alquil-éteres, derivados de aceite de ricino polioxietilenados, polisorbatos, polioxietilen-alquil-ésteres, laurilsulfate de sodio, monoésteres de sorbitán, glucosa, sacarosa, xilitol, sorbitol, maltitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de litio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de magnesio, fosfato de potasio, alanina, glicina y sus mezclas.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en donde dicho vehículo es una mezcla de mono-, di- y tri-behenatos de glicerilo y dicho potenciador de la disolución en un poloxámero.

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dichas multipartículas exhiben un grado relativo de mejora de la degradación del fármaco de al menos 1,05.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en donde dicho grado relativo de mejora de la degradación del fármaco es al menos 10.