

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 814**

51 Int. Cl.:

A61J 3/10 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2009** **PCT/US2009/035481**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2009** **WO09108865**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009** **E 09714082 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2257279**

54 Título: **Preparación de tabletas**

30 Prioridad:

28.02.2008 US 32145 P

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

04.04.2017

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

GOPINATHAN, NISHANTH;
SCHROEDER, RUDOLF;
SANTIAGO, ALBERT;
FAITSCH, LYNN V.;
WARDROP, JACQUELINE;
MORRIS, JOHN B.;
BULTMANN, MARTIN y
SCHLAYER, HEINZ

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 607 814 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

Preparación de tabletas

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a un proceso de fabricación de una forma de dosificación de tabletas como se define por las reivindicaciones.

ANTECEDENTES

- 10 Un método típico de tableteo implica comprimir una mezcla de ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y excipiente(s) en una matriz o molde para dar a la tableta la forma y dureza deseadas. Una unidad mecánica común en el equipo de compresión de tabletas incluye un troquel inferior, que se ajusta a la matriz desde el fondo, y un troquel superior, que penetra en la cavidad de la matriz desde la parte superior. La tableta se comprime por aplicación de presión sobre los troqueles.

- 15 Pueden añadirse lubricantes a la mezcla de pre-tableteo a fin de reducir el desgaste por fricción de la matriz y sus partes asociadas. Pueden añadirse también ligantes para contribuir a promover la adhesión de los diferentes ingredientes en la mezcla. Los desintegrantes favorecen la desintegración de las tabletas *in vivo* y contribuyen así a distribuir el o los ingredientes farmacéuticos activos contenidos en la tableta. Una tableta puede fabricarse también por compresión fuerte del o los ingredientes farmacéuticos activos sin utilizar excipiente alguno.

- 20 US 6.964.779 B1 da a conocer métodos para preparación de tabletas por utilización de material de pre-tableteo como dispersiones sólidas sensibles a desnaturalización y desactivación por alta presión (1 ton/cm²). Durante el proceso de fabricación, el lubricante se pulveriza sobre las superficies de los troqueles y matrices para fabricación de las tabletas a baja presión de compresión a fin de evitar la degradación del principio activo. Las tabletas resultantes no exhiben pegado, formación de caperuza ni estratificación.

A veces es deseable recubrir la tableta. El recubrimiento puede ser, por ejemplo, un film delgado para prevenir la descomposición de la tableta. El film puede tener también otros propósitos, tales como enmascarar un sabor desagradable de la tableta o retardar la desintegración o disolución de una tableta.

- 25 Una descripción más detallada de tabletas y su preparación puede encontrarse en E. Rudnic y J. Schwartz, "Oral Solid Dosage Forms," REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE (edición 18^a, 1990), capítulo 89, págs.1633-1658.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 30 La presente invención presenta procesos de tableteo en una matriz lubricada como se define por las reivindicaciones. La presente invención está basada en el descubrimiento inesperado de que un material de pre-tableteo que contiene polímero, cuando se mezcla con lubricantes y se comprime en una matriz no lubricada, puede formar tabletas que contienen fracturas internas. Estas fracturas internas son precursores para el desarrollo de defectos de calidad importantes de las tabletas tales como formación de caperuza o estratificación. El uso de una matriz lubricada reduce o elimina sorprendentemente estas fracturas internas, creando con ello tabletas que tienen
- 35 estabilidad estructural e integridad física mejoradas.

- La utilización de una matriz lubricada reduce o elimina también las fracturas internas en tabletas que están hechas de materiales de pre-tableteo que no se mezclan con lubricante alguno antes de la compresión. Por tanto, la presente invención presenta un proceso de fabricación de tabletas que no requiere mezcladura con lubricante antes de la compresión. La sub-mezcladura y la sobre-mezcladura son problemas comunes asociados con el proceso de
- 40 mezcladura con lubricante. Por ejemplo, la sobre-mezcladura puede conducir a una alineación física o "recubrimiento" de partículas mezcladas con una capa de lubricante. Esto puede conducir a perfiles de disolución retardados, dureza reducida de la tableta, defectos de recubrimiento aumentados o resultados *in vivo* deteriorados. El uso de una matriz lubricada permite la eliminación del proceso de mezcladura con lubricante al mismo tiempo que mejora la integridad física y la calidad de producto de las tabletas resultantes. Por eliminación de la mezcladura con
- 45 lubricante, el nuevo proceso reduce los pasos de operación, lo cual puede mejorar a su vez el tiempo del ciclo de fabricación, simplificar la implementación de un proceso de fabricación continuo, aumentar la capacidad del proceso, y reducir los costes de fabricación. Además, la integridad física mejorada de las tabletas resultantes puede reducir el potencial de desarrollo ulterior de defectos de las tabletas durante las operaciones más severas aguas abajo tales como recubrimiento y transporte en tolva.

- 50 En un aspecto, la presente descripción presenta un proceso de fabricación de tabletas, comprendiendo el proceso los pasos de:

comprimir un material de pre-tableteo en una matriz para formar una tableta, en donde al menos una superficie interna de la matriz está lubricada con al menos un lubricante, y el material de pre-tableteo comprende al menos un agente terapéutico y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable; y

eyectar la tableta de la matriz.

El material de pre-tableteado no incluye (1) agente terapéutico alguno que se desnaturalice o se desactive cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm², (2) ingrediente activo alguno de molécula pequeña cuya elución se retarde cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm², o (3) agente terapéutico alguno que se vea afectado por dicho al menos un lubricante.

Preferiblemente, el proceso no incluye paso alguno de mezcladura con lubricante. Preferiblemente, el material de pre-tableteado no contiene tampoco lubricante alguno, o contiene sólo una cantidad insignificante de lubricante(s). En muchos casos, el material de pre-tableteado comprende menos de 0,5% en peso de lubricante(s). Más preferiblemente, el material de pre-tableteado comprende menos de 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,01% o menos en peso de lubricante(s).

El material de pre-tableteado puede comprender, por ejemplo y sin limitación, al menos 30% en peso de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable (que incluye una mezcla de dos o más polímeros farmacéuticamente aceptables). Por ejemplo, el material de pre-tableteado puede comprender al menos 40%, 50%, 60%, 70% u 80% en peso de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable. La presente invención contempla también el uso de materiales de pre-tableteado que contienen menos de 30% en peso de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el material de pre-tableteado puede comprender al menos 25%, 20%, 15%, o 10% en peso de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable.

En una realización, cada uno de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es hidrófilo (o soluble en agua). Preferiblemente, cada uno de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable tiene una Tg de al menos 50°C. Ejemplos no limitantes de polímeros adecuados incluyen homopolímeros o copolímeros de N-vinil-pirrolidona, tales como copovidona, o hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC).

También pueden utilizarse polímeros que son insolubles en agua o poco solubles en agua.

En la presente invención puede utilizarse cualquier lubricante adecuado. Un ejemplo no limitante de un lubricante preferido es estearil-fumarato de sodio.

Cuando el material de pre-tableteado se comprime por un troquel inferior y un troquel superior, la superficie superior del troquel inferior y/o la superficie inferior del troquel superior pueden estar también lubricadas. La matriz y los troqueles pueden estar lubricados con los mismos lubricantes o lubricantes diferentes.

En una realización, el o los agentes terapéuticos comprendidos en el material de pre-tableteado se formula(n) como una dispersión sólida en una matriz que comprende dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable. Cuando el material de pre-tableteado comprende dos o más agentes terapéuticos, los agentes pueden formularse en la misma dispersión sólida o en dispersiones sólidas diferentes.

La matriz puede comprender adicionalmente al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable. En una realización, cada uno de dichos al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor HLB de 4 a 10. Preferiblemente, dicho al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable comprende un monoéster de ácido graso de sorbitán, tal como monolaurato de sorbitán.

En una realización, el material de pre-tableteado comprende ritonavir, o una combinación de ritonavir y lopinavir. La tableta hecha de este material de pre-tableteado exhibe preferiblemente una AUC ajustada a la dosis de concentración de ritonavir en plasma en los perros, en condiciones no de ayuno, de al menos 5 µg·h/mL/100 mg, y/o una AUC ajustada a la dosis de concentración de lopinavir en plasma en los perros, en condiciones no de ayuno, de al menos 15 µg·h/mL/100 mg. En otra realización, el material de pre-tableteado comprende ritonavir y otro agente terapéutico que es metabolizado por la oxidasa del citocromo P450 (v.g., CYP3A4) o transportado por la glicoproteína P.

En otra realización adicional, la presente descripción presenta un proceso de fabricación de tabletas, comprendiendo el proceso los pasos de:

comprimir un material de pre-tableteado en una matriz para formar una tableta, en donde una superficie interna de la matriz está lubricada con al menos un lubricante, y el material de pre-tableteado comprende una dispersión sólida de al menos un agente terapéutico en una matriz, comprendiendo dicha matriz al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, y comprendiendo dicho al menos un agente terapéutico ritonavir; y

eyectar la tableta de la matriz.

El material de pre-tableteado puede comprender, por ejemplo, al menos 30%, 40%, o 50% en peso de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, cada uno de dichos al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es hidrófilo (o soluble en agua) y tiene una Tg de al menos 50°C. Más preferiblemente, dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable comprende copovidona. La matriz puede comprender

adicionalmente al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable. Sin limitación, cada uno de dichos al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable tiene preferiblemente un valor HLB de 4 a 10. Un ejemplo no limitante de un surfactante preferido es monolaurato de sorbitán.

El material de pre-tableteado empleado en la presente invención puede prepararse por una diversidad de medios conocidos en la técnica, tales como fusión-extrusión, secado por pulverización, liofilización, evaporación de disolvente, granulación húmeda, granulación seca, mezcladura directa, y granulación en lecho fluidizado. Uno de los métodos preferidos es fusión-extrusión, que comprende los pasos de:

solidificación de una masa fundida que comprende el o los agentes terapéuticos y dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable; y molienda de la masa fundida solidificada para proporcionar el material de pre-tableteado.

La presente descripción presenta también un proceso de fabricación de tabletas que utiliza un material de pre-tableteado que tiene tamaños de partícula reducidos. Cuando un material de pre-tableteado contiene gránulos de tamaño pequeño y se comprime a una presión relativamente baja, las tabletas resultantes contienen sorprendentemente menos fracturas o ninguna fractura interna detectable, incluso cuando la compresión se realiza en una matriz no lubricada y utilizando troqueles no lubricados. De acuerdo con ello, en otro aspecto, la presente descripción presenta otro proceso de fabricación de tabletas, comprendiendo el proceso los pasos de:

comprimir un material granular o pulverulento en una matriz para formar una tableta, en donde dicho material granular o pulverulento comprende al menos un agente terapéutico y dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, y al menos 90% de las partículas en dicho material granular o pulverulento son menores que 400 μm ; y

eyectar dicha tableta de dicha matriz.

En una realización, 90% de las partículas en el material granular o pulverulento son menores que 300 μm , tal como menores que 200 μm , o menores que 100 μm . La presente descripción contempla también el uso de un material de pre-tableteado en el que el tamaño medio de partícula del material de pre-tableteado no es mayor que 200 μm , preferiblemente no mayor que 150 μm , y más preferiblemente no mayor que 100 μm . Cualquier material de pre-tableteado descrito en esta memoria puede someterse a reducción del tamaño de partícula y utilizarse luego para fabricar tabletas con fracturas internas reducidas o eliminadas.

Adicionalmente, la presente descripción presenta tabletas fabricadas de acuerdo con los procesos de la presente invención. En una realización, la tableta comprende una dispersión sólida de al menos un agente terapéutico en una matriz, en donde la matriz comprende al menos un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable (o al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable) y opcionalmente, al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, en donde la tableta no contiene lubricante alguno, o la cantidad total de lubricante o lubricantes en la tableta es menor que 0,5% en peso de la tableta, y en donde la tableta no contiene (1) agente terapéutico alguno que se desnaturalice o desactive cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm^2 , (2) ingrediente activo alguno de molécula pequeña cuya elución se retarda cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm^2 , o (3) agente terapéutico alguno que se vea afectado por dicho lubricante o lubricantes. En muchos casos, la tableta no contiene lubricante alguno, o la cantidad total de lubricante o lubricantes en la tableta es menor que 0,25%, 0,1%, 0,05%, 0,01% o menos en peso de la tableta. El o los agentes terapéuticos formulados en la tableta pueden comprender, por ejemplo y sin limitación, ritonavir, o una combinación de ritonavir y otro agente terapéutico (v.g., una combinación de ritonavir y lopinavir, o una combinación de ritonavir y otro agente terapéutico que es metabolizado por CYP3A4 o transportado por la glicoproteína P).

En otra realización, una tableta fabricada conforme a la presente invención comprende un núcleo comprimido que incluye una dispersión sólida de al menos un agente terapéutico en una matriz, en donde la matriz comprende al menos un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable (o al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable) y opcionalmente, al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, y en donde el núcleo no contiene lubricante alguno en el mismo, y la tableta no contiene (1) agente terapéutico alguno que se desnaturalice o desactive cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm^2 , (2) ingrediente activo alguno de molécula pequeña cuya elución se retarda cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm^2 , o (3) agente terapéutico alguno que se vea afectado por un lubricante comprendido en dicha tableta (en su caso). El núcleo puede estar recubierto con una capa de film. Pueden ser detectables lubricantes residuales en la tableta como resultado de contaminación por una matriz y/o troqueles lubricados. El o los agentes terapéuticos formulados en la tableta pueden comprender, por ejemplo y sin limitación, ritonavir, o una combinación de ritonavir y otro agente terapéutico (v.g., una combinación de ritonavir y lopinavir, o una combinación de ritonavir y otro agente terapéutico que es metabolizado por CYP3A4 o transportado por la glicoproteína P).

Otras características, objetos y ventajas de la presente invención son evidentes en la descripción detallada que sigue. Debería entenderse, sin embargo, que la descripción detallada, si bien indica realizaciones preferidas de la invención, se da únicamente a modo de ilustración, y no de limitación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos se proporcionan para ilustración, no como limitación.

- 5 La Figura 1 representa esquemáticamente un ciclo de tableteo de 4 pasos que comprende lubricación en línea (Paso 1), llenado de la matriz (Paso 2), compresión de la tableta (Paso 3), y eyección de la tableta (Paso 4).
- La Figura 2A muestra la distribución de tamaños de partícula del extrudato diana molido.
- La Figura 2B ilustra la distribución de tamaños de partícula del extrudato fino, que ha sido separado del extrudato grueso por tamizado del extrudato diana molido utilizando malla de 170 μm .
- La Figura 2C representa la distribución de tamaños de partícula del extrudato grueso.
- 10 La Figura 3 ilustra la presión media de compactación para formulaciones diferentes.
- La Figura 4A muestra la imagen por microtomografía de rayos X (XMT) de una tableta fabricada a partir del extrudato diana molido y comprimida a un carga de 36 kN sin lubricación de la pared de la matriz.
- La Figura 4B muestra la imagen XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato diana molido y comprimida a un carga de 42 kN sin lubricación de la pared de la matriz.
- 15 La Figura 4C describe la imagen XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato diana molido y comprimida a un carga de 48 kN sin lubricación de la pared de la matriz.
- La Figura 4D describe la imagen XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato diana molido y comprimida a un carga de 42 kN con lubricación de la pared de la matriz.
- 20 La Figura 4E muestra la imagen XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato diana molido y comprimida a un carga de 48 kN con lubricación de la pared de la matriz.
- La Figura 5A muestra las imágenes XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato fino y comprimida a 36 kN sin lubricación de la pared de la matriz.
- La Figura 5B ilustra las imágenes XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato fino y comprimida a 36 kN con lubricación de la pared de la matriz.
- 25 La Figura 6A muestra las imágenes XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato fino y comprimida a 42 kN sin lubricación de la pared de la matriz.
- La Figura 6B representa las imágenes XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato fino y comprimida a 42 kN con lubricación de la pared de la matriz.
- 30 La Figura 7A ilustra las imágenes XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato fino y comprimida a 48 kN sin lubricación de la pared de la matriz.
- La Figura 7B ilustra las imágenes XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato fino y comprimida a 48 kN con lubricación de la pared de la matriz.
- La Figura 8A muestra las imágenes XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato grueso y comprimida a 42 kN sin lubricación de la pared de la matriz.
- 35 La Figura 8B muestra las imágenes XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato grueso y comprimida a 42 kN con lubricación de la pared de la matriz.
- La Figura 9 representa las imágenes XMT de una tableta fabricada a partir del extrudato grueso y comprimida a 48 kN con lubricación de la pared de la matriz.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 40 Esta descripción presenta tabletas que tienen fracturas internas reducidas o eliminadas. La presente invención presenta también procesos de tableteo que incluyen el paso de comprimir un material de pre-tableteo en una matriz lubricada como se define por las reivindicaciones. Este aspecto de la invención está basado en el descubrimiento inesperado de que un material de pre-tableteo que contiene polímero, cuando se comprime a presiones elevadas en una matriz no lubricada, forma tabletas que contienen fracturas internas que pueden causar defectos mecánicos tales como formación de caperuza y/o desestratificación. Cuando el mismo material (mezclado o no mezclado con lubricantes) se comprime en una matriz lubricada, las tabletas resultantes contienen un número significativamente menor o indetectable de fracturas internas. Por la reducción de los tamaños de partícula del
- 45

material de pre-tableteado, se ha encontrado también sorprendentemente que las tabletas resultantes conforme a la presente invención contienen un número significativamente menor o indetectable de fracturas internas.

La formación de caperuza y la desestratificación son defectos que no se descubren a menudo hasta el recubrimiento o el empaquetado. La presente invención utilizó un método no invasivo para predecir la tendencia a la formación de caperuza o desestratificación de una tableta. El método emplea microtomografía (XMT) de rayos X para obtener la imagen de la estructura interna de la tableta. La presencia de fracturas internas en la tableta es a menudo indicativa de un riesgo aumentado de formación de caperuza o estratificación. Utilizando XMT, se encontró inesperadamente que cuando un material de pre-tableteado que contiene polímero se comprime en una matriz no lubricada, las tabletas resultantes contienen una cantidad notable de fracturas internas, que aumentan sustancialmente el riesgo de formación de caperuza o desestratificación de las tabletas. Se encontró, sorprendentemente, que por lubricación de la pared de la matriz antes de la compresión, las fracturas internas en las tabletas podían reducirse significativamente o eliminarse, conduciendo a integridad física y estabilidad física mejoradas de las tabletas.

Conforme a ello, la presente solicitud presenta un proceso de fabricación de tabletas que comprende los pasos de:

comprimir un material de pre-tableteado en una matriz para formar una tableta, en donde una superficie interna de la matriz está lubricada con al menos un lubricante, y el material de pre-tableteado comprende al menos un agente terapéutico y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable; y

liberar o eyectar la tableta de la matriz.

La superficie interna lubricada de la matriz está en contacto con el material de pre-tableteado o la tableta al menos en un punto durante la compresión o eyección. En muchos casos, la superficie interna lubricada de la matriz está en contacto con el material de pre-tableteado durante toda la compresión de la tableta, o está en contacto con la tableta durante toda la eyección de la tableta. Preferiblemente, la superficie interna total de la tableta que está en contacto con el material de pre-tableteado y la tableta durante la compresión y la eyección está lubricada.

Una unidad mecánica común en el equipo de compresión de tabletas incluye dos troqueles que operan dentro de la cavidad de la matriz. El material de pre-tableteado, a menudo en formas granular o pulverulenta, se introduce en la cavidad de la matriz y es comprimido luego por los troqueles a una presión predeterminada para formar una tableta. Las superficies de los troqueles que están en contacto con el material de pre-tableteado durante la compresión se designan en esta memoria como las superficies de compresión. La o las superficies de compresión pueden estar grabadas o estampadas con símbolos, iniciales, u otros patrones de diseño. Cuando los dos troqueles están alineados verticalmente, se hace referencia a los mismos como el troquel inferior y el troquel superior, respectivamente, dependo de sus localizaciones con relación a la matriz. El troquel inferior penetra en la matriz desde el fondo, y el troquel superior penetra en la matriz desde arriba. La superficie de compresión del troquel inferior se conoce en esta memoria como la superficie superior de troquel inferior, y la superficie de compresión de troquel superior se conoce en esta memoria como la superficie inferior del troquel superior.

Conforme a la presente descripción, al menos una superficie de compresión de los dos troqueles (v.g. la superficie superior de troquel inferior, o la superficie inferior del troquel superior) puede estar lubricada también antes del llenado de la matriz. Preferiblemente, ambas superficies de compresión (v.g., tanto la superficie superior del troquel inferior como la superficie inferior de troquel superior) están lubricadas.

En una realización, la superficie interna de la matriz que está en contacto con el material de pre-tableteado durante la compresión y/o la tableta durante la eyección, así como las superficies de compresión de los dos troqueles (v.g., la superficie superior del troquel inferior y la superficie inferior del troquel superior) están lubricadas antes del llenado de la matriz con el material de pre-tableteado. Estas superficies pueden estar lubricadas con el o los mismos lubricante(s). Dichas superficies pueden estar también lubricadas con lubricantes diferentes. El material de pre-tableteado está preferiblemente en contacto con las superficies lubricadas durante toda la duración de la compresión, y la tableta fabricada a partir del mismo está preferiblemente en contacto con la pared lubricada de la matriz y la superficie de compresión lubricada del troquel de eyección durante el curso de la eyección.

La lubricación de la superficie interna de la matriz y/o las superficies de compresión de los troqueles puede proporcionar varias ventajas. En primer lugar, la lubricación puede reducir o eliminar las fracturas internas en la tableta, mejorando con ello la estabilidad estructural de la tableta. Esto puede aumentar a su vez el rendimiento del proceso por reducción de las pérdidas de producto debidas a la formación de caperuza. En segundo lugar, la lubricación de la pared de la matriz y/o las superficies de compresión puede eliminar la necesidad de añadir lubricante(s) al material de pre-tableteado, reduciendo con ello los pasos de operación. Esto podría eliminar también la dependencia de la calidad final de la tableta respecto a la ejecución del paso final de mezcladura (por ejemplo, puede no ser ya necesario control del tiempo de mezcladura, el orden de adición del o los polvos al mezclador, la velocidad del mezclador, o el número de revoluciones). La eliminación de un paso extra de operación puede mejorar potencialmente el tiempo del ciclo de fabricación, simplificar la fabricación continua, aumentar la capacidad del proceso, y reducir los costes de fabricación. Estas mejoras en el proceso pueden conducir también a un aumento del tamaño de lote y reducción de los costes de los tests analíticos de liberación. Además, la lubricación de la pared de la matriz permite el uso de presiones de compresión más bajas para la fabricación de las tabletas y, por tanto, puede

reducir los desgastes y roturas de la máquina de tableteado (con inclusión de troqueles y matrices) durante cada ciclo de operación.

Lubricantes adecuados para la presente invención incluyen, pero sin carácter limitante, ácidos grasos (v.g., ácido esteárico); sales de ácidos grasos (v.g., sales de ácido esteárico tales como estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de zinc, estearato de potasio o estearato de sodio, o sales de sodio de ácidos grasos); ésteres de ácidos grasos (v.g., estearina u otros ésteres de ácido esteárico); ésteres de alcoholes alifáticos (v.g., estearil-fumarato de sodio); sales laurilsulfato (v.g., lauril-sulfato de sodio o lauril-sulfato de magnesio); ceras (v.g., cera de abejas, cera de carnauba, espermaceti, u otras ceras animales, vegetales, minerales, de petróleo o sintéticas); grasas; talco; aceites hidrogenados; polietilenglicoles; ácido bórico; ácido adípico; ácido fumárico; ácido silícico anhidro o hidratado; silicato de aluminio hidratado, sales o ésteres sulfato (v.g., sulfato de sodio); óxido de magnesio; glicol; benzoato de sodio; behenato de glicerilo; leucina; almidón; goma arábiga en polvo; aspartamo (N- α -L-aspartil-L-fenilalanina-1-metiléster); o cualquier mixtura de los mismos. La superficie interna de la matriz y/o las superficies de compresión de los troqueles pueden estar lubricadas por un solo lubricante, o una combinación de dos o más lubricantes, con o sin otros aditivos. Preferiblemente, la superficie interna de la matriz y/o las superficies de compresión de los troqueles se lubrican con estearil-fumarato de sodio, o una combinación de estearil-fumarato de sodio y uno o más lubricantes distintos. El o los lubricantes empleados en la presente invención pueden encontrarse en cualesquiera formas físicas adecuadas (v.g., sólida, semisólida, en pasta, líquida, en polvo, en solución, atomizada, o cualquier mixtura de las mismas).

El o los lubricantes pueden aplicarse a la superficie interna de la matriz y/o las superficies de compresión de los troqueles por una diversidad de medios. Por ejemplo, el o los lubricantes pueden aplicarse manual o automáticamente a la pared de la matriz y/o las superficies de compresión utilizando pinceles. El o los lubricantes pueden aplicarse también a estas superficies utilizando un sistema de dispensación, tal como los descritos en las Patentes U.S. Núms. 5,609,908, 5,700,492, 6,764,695, y 6,964,779. Están disponibles también comercialmente sistemas adecuados de dispensación de lubricante, tales como los sistemas PKB 1, PKB 2 y PKB 3 fabricados por FETTE GMBH (Alemania).

Un sistema de dispensación de lubricante puede acoplarse fácilmente a una máquina de compresión de tabletas de tal manera que el paso de lubricación esté coordinado con otros pasos del tableteado. Véanse, v.g., los sistemas descritos en las Patentes U.S. Núms. 6,764,695 y 6,964,779. Un sistema de dispensación de este tipo se convierte en una unidad de lubricación "en línea" o "pared de matriz" que permite ciclos de tableteado continuos. Cada ciclo comprende típicamente los pasos de lubricar la superficie interna de la matriz y/o las superficies de compresión, llenar la matriz con el material de pre-tableteado, comprimir el material de pre-tableteado en la matriz para formar una tableta y eyectar la tableta de la matriz. La Figura 1 representa esquemáticamente un ciclo ilustrativo de tableteado que comprende lubricación en línea (Paso 1). En el Paso 1, un lubricante (o una combinación de lubricantes) se pulveriza a través de uno o más toberas de pulverización sobre la superficie interna de la matriz y las superficies de compresión de los troqueles. En el Paso 2, la unidad lubricada se desplaza a un área de llenado 1, donde el material de pre-tableteado (3) se introduce en la matriz. En el Paso 3, el material de pre-tableteado es comprimido a presión por los troqueles para formar una tableta (4). La tableta es expulsada luego de la matriz por el troquel inferior en el Paso 4, y retirada del equipo por un rascador de tabletas (2). Todos estos pasos se pueden realizar en una máquina rotativa de compresión de tabletas. Pueden incluirse también en el ciclo pasos adicionales, tales como precompresión después del Paso 2 y antes del Paso 3.

La presión de compresión en el Paso 3 (y la presión de pre-compresión en su caso) pueden oscilar, por ejemplo, desde 10 kN/cm² a 50 kN/cm². Preferiblemente, la presión de compresión es al menos 10 kN/cm² (o al menos 1 ton/cm²). Por ejemplo, la presión de compresión puede ser al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más kN/cm². Más preferiblemente, la presión de compresión es al menos 10 kN/cm² pero no mayor que 30 kN/cm², tal como no mayor que 25 kN/cm², 20 kN/cm² o 15 kN/cm². Muy preferiblemente, la presión de compresión es de 10 kN/cm² a 20 kN/cm², tal como de 10 kN/cm² a 15 kN/cm² o de 15 kN/cm² a 20 kN/cm².

Las tabletas comprimidas en una matriz lubricada y/o utilizando troqueles lubricados contienen a menudo un número significativamente menor o indetectable de fracturas internas, en comparación con tabletas comprimidas en una matriz no lubricada y utilizando troqueles no lubricados, dependiendo de factores tales como las fuerzas de compresión, tamaños de partícula, o de si se utiliza lubricación interna. Como se utiliza en esta memoria, "significativamente menor" significa que el número medio de fracturas internas en las tabletas fabricadas utilizando matriz/troqueles lubricados es al menos 25%, preferiblemente al menos 50%, menor que el número medio de fracturas internas en las tabletas fabricadas utilizando matriz/troqueles no lubricados. Las fracturas internas en una tableta pueden detectarse por XMT, como se describe más adelante en esta memoria.

Cualquier agente terapéutico que sea susceptible de formulación en tabletas puede tabletearse conforme a la presente invención. Ejemplos no limitantes de estos agentes terapéuticos incluyen fármacos para el tratamiento de infecciones, cánceres, trastornos inmunes, trastornos neurológicos, trastornos neuro-psiquiátricos, trastornos hematopoyéticos, trastornos endocrinos, trastornos cardiovasculares, trastornos hepáticos, trastornos metabólicos, inflamación, o dolor. Ejemplos específicos de estos agentes terapéuticos incluyen, pero sin carácter limitante, agentes antivirales, tales como inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores de fusión del HIV, inhibidores de la proteasa del HCV, e inhibidores

de la polimerasa del HCV; antibióticos; agentes anticáncer, tales como agentes quimioterapéuticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas, antibióticos antitumorales, hormonas, antihormonas, inhibidores de quinasas, e inhibidores de receptores de factores de crecimiento; o inmunomoduladores, tales como agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores, y agentes inmunoestimulantes. Como se utilizan en esta memoria, los

5 términos “agente terapéutico”, “ingrediente farmacéutico activo” e “ingrediente activo” se utilizan de modo intercambiable.

Preferiblemente, el o los agentes terapéuticos tableteados conforme a la presente invención no se desnaturaliza(n) o desactiva(n) cuando se comprime(n) a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm² (aproximadamente 9,8 kN/cm²) y no se ven afectados por el o los lubricantes utilizados en la pared de la matriz y las superficies de compresión. Como

10 se utiliza en esta memoria, un agente terapéutico está desnaturalizado o desactivado si el agente se desestabiliza o se disuelve, o si cuando se encuentra en forma cristalina la elución del agente se hace lenta debido a que su cristal se deforma por la presión aplicada durante el tableteo o por la fricción o el calor generados durante el tableteo. Ejemplos de agentes terapéuticos que pueden desnaturalizarse o desactivarse por presiones de tableteo altas se describen en la Patente U.S. núm. 6.964.779 (v.g., Tablas 3-5). Un agente terapéutico se ve afectado por un

15 lubricante (o una superficie lubricada) si el agente se colorea, descompone o deteriora en su potencia después del contacto con el lubricante (o la superficie lubricada). Ejemplos de agentes que pueden verse afectados por lubricantes se ilustran en la Patente U.S. núm. 6.764.695.

El material de pre-tableteo empleado en la presente invención puede comprender, por ejemplo, desde 0,1 a 50% en peso de un agente terapéutico (o una combinación de agentes terapéuticos). Por ejemplo, el material de pre-

20 tableteo puede comprender de 0,5 a 25%, preferiblemente de 1 a 20% en peso de un agente terapéutico (o una combinación de agentes terapéuticos). Cuando el material de pre-tableteo incluye dos o más agentes terapéuticos, cada agente puede estar presente, por ejemplo, de 0,5 a 25%, preferiblemente de 1 a 20% en peso del material total de pre-tableteo. En la presente invención pueden utilizarse también materiales de pre-tableteo que comprenden más de 50%, 60% o 70% en peso de uno o más agentes terapéuticos.

En un ejemplo, el material de pre-tableteo comprende ritonavir. En otro ejemplo, el material de pre-tableteo comprende lopinavir. En otro ejemplo adicional, el material de pre-tableteo comprende una combinación de

25 ritonavir y lopinavir. En todavía otro ejemplo, el material de pre-tableteo comprende una combinación de ritonavir y lopinavir en una ratio en peso de 1:4. Ritonavir y lopinavir se describen en las Patentes U. S. Núms. 5,541,206 y 5914332.

En un ejemplo adicional, el material de pre-tableteo comprende ritonavir y otro agente terapéutico cuya farmacocinética puede ser mejorada por el ritonavir. En otro ejemplo adicional, el material de pre-tableteo

30 comprende ritonavir y otro agente terapéutico que es transportado por la glicoproteína P.

El material de pre-tableteo empleado en la presente invención como se define por las reivindicaciones no comprende preferiblemente lubricante alguno, o contiene sólo una cantidad insignificante de lubricante(s). Como se

35 utiliza en esta memoria, la cantidad de un lubricante o lubricantes en un material de pre-tableteo es “insignificante” si la tableta preparada a partir del mismo no tiene una diferencia estructural detectable respecto a una tableta preparada análogamente utilizando un material de pre-tableteo idéntico por lo demás pero sin el lubricante o lubricantes. En muchos casos, el material de pre-tableteo no contiene cantidad alguna de lubricante, o la cantidad total de lubricante(s) en el material de pre-tableteo es menor que 0,5% en peso del material de pre-tableteo.

40 Más preferiblemente, la cantidad total de lubricante(s) en el material de pre-tableteo es menor que 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,01% o menos en peso del material de pre-tableteo.

El material de pre-tableteo empleado en la presente descripción comprende un polímero farmacéuticamente aceptable o una combinación de dos o más polímeros farmacéuticamente aceptables. El material de pre-tableteo

45 puede comprender, por ejemplo y sin limitación, al menos 30% en peso de un polímero farmacéuticamente aceptable o una combinación de polímeros farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el material de pre-tableteo puede comprender al menos 40%, 50%, 60%, 70% u 80% en peso de un polímero farmacéuticamente aceptable o una combinación de polímeros farmacéuticamente aceptables. La presente invención contempla también el uso de materiales de pre-tableteo que contienen menos de 30% en peso de polímero(s) farmacéuticamente aceptables.

En muchas realizaciones, el material de pre-tableteo comprende una dispersión sólida de al menos un agente terapéutico en una matriz que comprende al menos un polímero farmacéuticamente aceptable. El término

50 “dispersión sólida” define un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en el cual un componente está dispersado en la totalidad del otro u otros componentes. Por ejemplo, el ingrediente activo o combinación de ingredientes activos puede estar dispersado en una matriz

55 constituida por un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables, o en una matriz constituida por un polímero farmacéuticamente aceptable soluble en agua o una combinación de polímeros farmacéuticamente aceptables solubles en agua. La matriz puede incluir también otros componentes, tales como uno o más surfactantes farmacéuticamente aceptables, uno o más reguladores de flujo, uno o más desintegrantes, uno o más plastificantes, uno o más estabilizadores, o uno o más

60 agentes de aumento de volumen o cargas. El término “dispersión sólida” abarca sistemas que tienen partículas

pequeñas, típicamente de diámetro menor que un μm , de una fase dispersada en otra fase. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o está constituido por una sola fase (como se define en Termodinámica), una dispersión sólida de este tipo se designará como una "solución sólida" o una "solución vítrea". Una solución vítrea es un sistema homogéneo vítreo en el cual un soluto está disuelto en un disolvente vítreo. Las soluciones vítreas y soluciones sólidas de agentes terapéuticos son los sistemas físicos preferidos empleados en el material de pre-tableteado. Las soluciones vítreas y soluciones sólidas no contienen cantidades significativas de ingredientes activos en su estado cristalino o microcristalino, como se evidencia por análisis térmico (v.g., calorimetría de barrido diferencial), análisis en el infrarrojo próximo, o análisis de difracción/dispersión de rayos X. La presente invención contempla también un material de pre-tableteado que comprende dos o más dispersiones sólidas diferentes, cada una de las cuales incluye un agente terapéutico distinto.

El o los polímeros farmacéuticamente aceptables empleados en la presente descripción es/son preferiblemente solubles en agua. En algunos ejemplos, el o los polímeros solubles en agua pueden tener una viscosidad aparente, cuando se disuelven a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v), de 1 a 5000 mPa·s, preferiblemente de 1 a 700 mPa·s y más preferiblemente de 5 a 100 mPa·s. Pueden utilizarse también polímeros reticulados u otros polímeros insolubles en agua o poco solubles en agua, solos o en combinación con polímeros solubles en agua.

Ejemplos no limitantes de polímeros solubles en agua o hidrófilos farmacéuticamente aceptables adecuados para la presente invención incluyen homopolímeros o copolímeros de N-vinil-lactamas, tales como homopolímeros o copolímeros de N-vinil-pirrolidona (v.g., polivinilpirrolidona (PVP), o copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo); ésteres de celulosa o éteres de celulosa, tales como alquil celulosas (v.g., metilcelulosa o etilcelulosa), hidroxialquilcelulosas (v.g., hidroxipropil-celulosa), hidroxialquil-alquilcelulosas (v.g., hidroxipropilmetil-celulosa), y ftalatos o succinatos de celulosa (v.g., acetato-ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa); polióxidos de alquileo de alta molecularidad, tales como poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; poli(acrilatos o polimetacrilatos, tales como copolímeros ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), y poli(metacrilatos de hidroxialquilo); poli(acrilamidas); polímeros de acetato de vinilo, tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado (al que se hace referencia también como "poli(alcohol vinílico)" parcialmente saponificado); poli(alcohol vinílico); oligo-o polisacáridos, tales como carragenanos, galactomananos, y goma de xantano; poli(acrilatos de hidroxialquilo); poli(metacrilatos de hidroxialquilo); copolímeros de metacrilato de metilo y ácido acrílico; polietilenglicoles (PEG); o cualquier mixtura de los mismos.

En una realización, el o los polímeros solubles en agua/hidrófilos empleados en la presente invención tiene(n) un temperatura de transición vítrea (T_g) de al menos 50°C, tal como al menos 60°C, 70°C, u 80°C. Preferiblemente, el o los polímeros solubles en agua/hidrófilos tiene(n) una T_g de 80°C a 180°C. Métodos para determinación de los valores T_g de polímeros orgánicos se describen en "Introduction to Physical Polymer Science," 2ª edición, por L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. El valor T_g puede calcularse como la suma ponderada de los valores T_g para homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales que forman el polímero, es decir, $T_g = \sum W_i X_i$ donde W_i es el porcentaje en peso del monómero i en el polímero orgánico, y X_i es el valor T_g para el homopolímero derivado del monómero i . Valores T_g para homopolímeros pueden tomarse de "Polymer Handbook," 2ª edición por J. Brandrup y E.H. Immergut, editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Los polímeros solubles en agua/hidrófilos que tienen una T_g de al menos 50°C permiten la preparación de dispersiones sólidas que son mecánicamente estables y, dentro de los intervalos de temperatura ordinarios, lo bastante estables térmicamente para que las dispersiones sólidas puedan compactarse en tabletas sin, o sólo con una pequeña cantidad de, adyuvantes de tableteado. También pueden utilizarse polímeros solubles en agua/hidrófilos que tienen una T_g inferior a 50°C.

El o los polímeros solubles en agua/hidrófilos empleados en la presente invención existe(n) preferiblemente en forma amorfa, o es/son capaces de formar una matriz amorfa a la temperatura ambiente (25°C). Ejemplos no limitantes de estos copolímeros solubles en agua/hidrófilos incluyen homopolímeros de vinilpirrolidona (v.g., PVP con valores K de Fikentscher de 12 a 100, o PVP con valores K de Fikentscher de 17 a 30), y copolímeros de 30 a 70% en peso de N-vinilpirrolidona (VP) y 70 a 30% en peso de acetato de vinilo (VA) (v.g., un copolímero de 60% en peso de VP y 40% en peso de VA).

El material de pre-tableteado empleado en la presente invención (o la dispersión sólida comprendida en el mismo) puede incluir además un surfactante farmacéuticamente aceptable o una combinación de surfactantes farmacéuticamente aceptables. El término "surfactante farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un surfactante farmacéuticamente aceptable no iónico.

En una realización, el material de pre-tableteado (o la dispersión sólida comprendida del mismo) comprende al menos un surfactante que tiene un valor de balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de 4 a 10, preferiblemente de 7 a 9. El sistema HLB (Fiedler, H.B., Encyclopaedia of Excipients, 5ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribuye valores numéricos a los surfactantes, recibiendo las sustancias lipófilas valores HLB más bajos y recibiendo las sustancias hidrófilas valores HLB más altos.

Surfactantes que tienen un valor HLB de 4 a 10 y que son adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero sin carácter limitante, alquiléteres de polioxietileno, v.g. polioxietilen-(3)-lauriléter, polioxietilen-(5)-cetiléter, polioxietilen-(2)-esteariléter, polioxietilen-(5)-esteariléter; polioxietilen-alquilariléteres, v.g. polioxietilen-(2)-nonilfeniléter, polioxietilen-(3)-nonilfeniléter, polioxietilen-(4)-nonilfeniléter, polioxietilen-(3)-octilfeniléter; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, v.g. monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300; monoésteres de ácidos grasos de alquilen-glicol, v.g. monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol®); ésteres de ácidos grasos de sacarosa, v.g. monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa; o monoésteres de ácidos grasos de sorbitán, v.g., monolaurato de sorbitán (Span® 20), monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán (Span® 40), o estearato de sorbitán; o cualquier mezcla de los mismos. Se prefieren los monoésteres de ácidos grasos de sorbitán, siendo particularmente preferidos monolaurato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán.

El material de pre-tableteado (o la dispersión sólida comprendida en el mismo) puede incluir también otros surfactantes farmacéuticamente aceptables que tienen un valor HLB inferior a 4 o superior a 10. Estos surfactantes pueden utilizarse solos o en combinación con surfactantes que tienen un valor HLB de 4 ó 10. Ejemplos no limitantes de estos surfactantes incluyen derivados de polioxietileno con aceite de ricino, v.g. triricinoleato de polioxietilenglicol o polioxil-35-aceite de ricino (Cremophor® EL, BASF Corp.) u oxiestearato de polioxietilenglicol tal como polietilenglicol-40-aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 40) o polietilenglicol-60-aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 60); copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, conocidos también como copolímeros de bloques polioxietileno-polioxipropileno o polioxietilen-polipropilenglicol, tales como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); o monoésteres de ácidos grasos de polioxietilen-(20)-sorbitán, v.g. monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (Tween® 80), monoestearato de polioxietilen-(20)-sorbitán (Tween® 60), monopalmitato de polioxietilen-(20)-sorbitán (Tween® 40), y monolaurato de polioxietilen-(20)-sorbitán (Tween® 20).

En una realización, el material de pre-tableteado empleado en la presente invención (o la dispersión sólida comprendida en el mismo) contiene dos o más surfactantes, donde al menos 50% en peso de todos los surfactantes contenidos en el material de pre-tableteado (o la dispersión sólida) tiene un valor HLB de 4 a 10. Preferiblemente, al menos 60, 70, 80, 90% en peso o más de todos los surfactantes en el material de pre-tableteado (o la dispersión sólida) tiene un valor HLB de 4 a 10.

Pueden utilizarse diversas técnicas para producir dispersiones sólidas. Estas técnicas incluyen, pero sin carácter limitante, fusión-extrusión, secado por pulverización, liofilización, y evaporación de disolvente. Las dispersiones sólidas así preparadas pueden comprimirse directamente en tabletas si se encuentran ya en forma de polvo, o molerse o triturarse en partículas pequeñas antes de comprimirse en tabletas. Ingredientes adicionales pueden mezclarse también con las dispersiones sólidas antes de la trituración y/o compresión en tabletas.

El proceso fusión-extrusión comprende típicamente los pasos de preparar una masa fundida que incluye el o los ingredientes activos, el o los polímeros y opcionalmente el o los surfactantes, y enfriar la masa fundida hasta que se solidifica la misma. El término "fusión" significa una transición a un estado líquido o semejante a caucho en el cual es posible que un componente quede embebido, con preferencia embebido homogéneamente, en el otro u otros componentes. En muchos casos, el o los componentes del polímero se fundirán y los otros componentes, con inclusión del o los ingredientes activos y el o los surfactantes se disolverán en la masa fundida formando con ello un solución. La fusión implica usualmente calentamiento por encima del punto de reblandecimiento del o los polímeros. La preparación de la masa fundida puede tener lugar de diversas maneras. La mezcla de los componentes puede tener lugar antes, durante o después de la formación de la masa fundida. Por ejemplo, los componentes pueden mezclarse primeramente y fundirse después, o pueden mezclarse y fundirse simultáneamente. La masa fundida puede homogeneizarse también a fin de dispersar eficientemente el o los ingredientes activos. Adicionalmente, puede ser conveniente fundir primeramente el o los polímeros y mezclar y homogeneizar luego el o los ingredientes activos. En un ejemplo, todos los materiales excepto el o los surfactantes se mezclan y se alimentan a un extrusor, en tanto que el surfactante se funde externamente y se bombea en la mezcla durante la extrusión.

En otro ejemplo, la masa fundida comprende un polímero soluble en agua o una combinación de polímeros solubles en agua, y la temperatura de la masa fundida está comprendida en el intervalo de 70 a 250°C, preferiblemente de 80 a 180°C, y muy preferiblemente de 100 a 140°C.

En otro ejemplo adicional, la masa fundida comprende un polímero hidrófilo o una combinación de polímeros hidrófilos, y la temperatura de la masa fundida está comprendida en el intervalo de 70 a 250°C, preferiblemente de 80 a 180°C, y de modo muy preferible de 100 a 140°C.

El o los ingredientes activos pueden emplearse como tales, o como una solución o dispersión en un disolvente adecuado tal como alcoholes, hidrocarburos alifáticos, ésteres o, en algunos casos, dióxido de carbono líquido. El gerente puede eliminarse, v.g. evaporarse, después de la preparación de la masa fundida.

...

Pueden incluirse también en la masa fundida diversos aditivos, por ejemplo, reguladores de flujo (v.g., sílice coloidal), ligantes, lubricantes, cargas, desintegrantes, plastificantes, colorantes, o estabilizadores (v.g., antioxidantes, fotoestabilizadores, eliminadores de radicales, y estabilizadores contra el ataque microbiano).

La fusión y/o mezcladura puede tener lugar en el aparato habitual para este propósito. Aparatos particularmente adecuados son extrusores o amasadoras. Extrusores adecuados incluyen extrusores mono-tornillo, extrusores de tornillos engranados o extrusores multi-tornillo, preferiblemente extrusores de doble tornillo, que pueden ser co-rotativos o contra-rotativos y, opcionalmente, estar equipados con discos de amasado. Se apreciará que las temperaturas de trabajo vendrán determinadas por el tipo de extrusor o el tipo de configuración dentro del extrusor que se utilice. Parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en el extrusor puede ser proporcionada por elementos calefactores. Sin embargo, la fricción y el cizallamiento del material en el extrusor pueden proporcionar también una cantidad sustancial de energía a la mixtura y contribuir a la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

La masa fundida puede variar desde fluida a pastosa hasta viscosa. La conformación del extrudato puede realizarse convenientemente por un calandria con dos rodillos contra-rotativos provistos de depresiones mutuamente coincidentes en su superficie. El extrudato puede enfriarse y dejarse solidificar. El extrudato puede cortarse también en trozos, sea antes (corte en caliente) o después de la solidificación (corte en frío).

El producto de extrusión solidificado puede molerse, triturarse o reducirse a gránulos de cualquier otro modo ulteriormente. Al igual que el extrudato solidificado, cada gránulo comprende una dispersión sólida, preferiblemente una solución sólida, del o los ingredientes activos en una matriz constituida por el o los polímeros y opcionalmente el o los surfactantes. Estos gránulos pueden alimentarse directamente a una matriz y compactarse en una tableta. Alternativamente, estos juegos pueden mezclarse con otro u otros ingredientes activos y/o aditivos antes del llenado y la compactación de la matriz. Estos aditivos adicionales pueden ser, por ejemplo, reguladores de flujo, desintegrantes, y agentes de aumento de volumen (cargas). Los desintegrantes promueven una desintegración rápida de la tableta en el estómago y mantienen los gránulos que se liberan separados unos de otros. Desintegrantes adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, polímeros reticulados tales como polivinil-pirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada. Agentes adecuados de aumento de volumen (a los que se hace referencia también como "cargas") pueden seleccionarse, por ejemplo, de lactosa, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (Avicel®), silicatos, dióxido de silicio, óxido de magnesio, talco, almidón de patata o de maíz, isomalt, o poli(alcohol vinílico). Reguladores de flujo adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, sílice altamente dispersada (Aerosil®), y grasas o ceras animales o vegetales. Otros aditivos pueden añadirse también antes del llenado de la matriz, por ejemplo, tintes tales como tintes azoicos, pigmentos orgánicos o inorgánicos tales como óxido de aluminio o dióxido de titanio, o tintes de origen natural; y estabilizadores tales como antioxidantes, fotoestabilizadores, eliminadores de radicales, o estabilizadores contra el ataque microbiano.

El producto de extrusión puede mezclarse también con otro u otros ingredientes activos y/o aditivo(s) antes de ser molido o triturado en gránulos.

Preferiblemente, los gránulos fabricados a partir de los extrudatos no se mezclan con lubricante alguno antes de ser alimentados a una matriz para compresión. Más preferiblemente, los gránulos se alimentan directamente a una matriz y se compactan en una tableta sin ser mezclados con aditivo alguno u otros ingredientes.

El secado por pulverización implica la descomposición de las mixturas líquidas en pequeñas gotitas y la eliminación rápida del disolvente de la mixtura contenida en un recipiente (aparato de secado por pulverización) en el que existe una fuerza impulsora energética para evaporación del disolvente de las gotitas. La fuerza impulsora energética para evaporación del disolvente es proporcionada a menudo por mantenimiento de la presión parcial del disolvente en el aparato de secado por pulverización muy por debajo de la presión de vapor del disolvente a las temperaturas de las gotitas que se secan. Esto puede realizarse por (1) mantenimiento de la presión del aparato de secado por pulverización a un vacío parcial; (2) mezcladura de las gotitas líquidas con un gas de secado caliente; o (3) ambos medios.

El aparato de secado por pulverización adecuado para la presente invención puede ser cualquiera de los diversos aparatos disponibles comercialmente. Ejemplos no limitantes de dispositivos específicos de secado por pulverización incluyen los fabricados por Niro Inc., Buchi Labortechnik AG, y Spray Drying Systems, Inc. Procesos de secado por pulverización y equipo de secado por pulverización se describen generalmente en Perry's Chemical Engineers' Handbook, 6ª edición (R. H. Perry, D. W. Green, J. O. Maloney, editores) McGraw-Hill Book Co. 1984, páginas 20-54 a 20-57. Más detalles en cuanto a procesos y equipo de secado por pulverización han sido revisados por Marshall, "Atomization and Spray Drying," 50 Chem. Eng. Prog. Monogr. Serie 2 (1954).

Además de la fusión-extrusión y el secado por pulverización y otra tecnología de dispersión de sólidos, el material de

pre-tableteado puede prepararse también utilizando otros métodos, tal como granulación húmeda, granulación seca o granulación en lecho fluidizado como se describe en E. Rudnic y J. Schwartz, "Oral Solid Dosage Forms," REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE (edición 18ª, 1990), capítulo 89, páginas 1641-1645. Todos los ingredientes del material de pre-tableteado están preferiblemente bien granulados y mezclados, de tal manera que la

tableta fabricada a partir de ellos tiene una distribución uniforme del o de los ingredientes activos, y la cantidad del o los ingredientes activos en cada tableta es aproximadamente igual. Cuando el o los ingredientes activos, polímeros, y opcionalmente, surfactantes y/u otros aditivos pueden formar una mezcla suficientemente homogénea por simple mezcla, puede utilizarse directamente la mezcla simple de estos ingredientes como material de pre-tableteado para el llenado de la matriz y la compresión en tabletas (compresión directa).

Gránulos de diversos tamaños pueden compactarse en tabletas conforme a la presente invención. Preferiblemente, los tamaños de los gránulos en un material de pre-tableteado son sustancialmente uniformes. El tamaño medio de partícula de los gránulos en un material de pre-tableteado puede oscilar, por ejemplo, de 10 µm a 1000 µm. Como ilustración, el tamaño medio de partícula de los gránulos puede oscilar de 50 a 100 µm, de 100 a 200 µm, de 200 a 300 µm, de 300 a 400 µm, de 400 a 500 µm, de 500 a 600 µm, o de 600 a 700 µm. En una realización, al menos 90% de los gránulos en un material de pre-tableteado son menores que 700 µm (o menores que 600, 500, 400, 300, 200, o 100 µm). En otra realización, al menos 90% de los gránulos en un material de pre-tableteado son mayores que 10 µm (o mayores que 20, 50, 100, 150, o 200 µm). En otra realización adicional, al menos 75% de los gránulos en un material de pre-tableteado tienen tamaños de partícula que van de 10 a 300 µm (o de 100 a 700 µm, o de 30 a 600 µm).

La distribución de tamaños de partícula puede determinarse por análisis mediante tamizado u otros medios como es conocido por los expertos en la técnica. Un análisis ilustrativo de tamizado implica el uso de tamices con aberturas de malla diferentes. Los tamices pueden estar ensamblados en una columna, teniendo el tamiz superior las aberturas mayores y teniendo cada tamiz inferior en la columna aberturas más pequeñas que el tamiz inmediatamente superior. La columna puede estar dispuesta en un agitador de sacudidas mecánico. El agitador sacude la columna durante un tiempo predeterminado. Una vez completado el periodo de sacudida, se pesa el material contenido sobre cada tamiz. El peso de la muestra de cada tamiz se divide luego por el peso total para dar un porcentaje retenido en cada tamiz. El tamaño medio de partícula puede calcularse utilizando la Ecuación 1:

$$MPS = \frac{C_1 - 50\%}{C_1 - C_2} \times (S_2 - S_1) + S_1 \quad \text{Ecuación 1}$$

donde C_1 es el porcentaje acumulado de partículas mayor que 50%; C_2 es el porcentaje acumulado de partículas menor que 50%; S_1 es el tamaño de partícula que tiene un porcentaje acumulado mayor que 50%, y S_2 es el tamaño de las partículas que tienen un porcentaje acumulado menor que 50%.

Cuando un material de pre-tableteado contiene gránulos de tamaños pequeños y se comprime a una presión relativamente baja, las tabletas resultantes pueden contener un número de fracturas internas significativamente menor o indetectable, incluso cuando la compresión se lleva a cabo en una matriz no lubricada y utilizando troqueles no lubricados. De acuerdo con ello, la presente descripción presenta un proceso de fabricación de tabletas a partir de un material granular de pre-tableteado, donde el 90% de los gránulos en el material de pre-tableteado son menores que 400 µm, preferiblemente menores que 300 µm, muy preferiblemente menores que 200 µm, y con mayor preferencia menores que 100 µm. Adicionalmente, la presente descripción presenta un proceso de fabricación de tabletas a partir de un material granular de pre-tableteado, donde el tamaño medio de partícula del material granular de pre-tableteado no es mayor que 200 µm, preferiblemente no mayor que 150 µm, y más preferiblemente no mayor que 100 µm. Estos procesos comprenden los pasos de comprimir el material de pre-tableteado en una matriz para formar una tableta, y eyectar la tableta de la matriz. La superficie interna de la matriz o las superficies de compresión de los troqueles pueden estar lubricadas o no lubricadas. Preferiblemente, la presión de compresión empleada en este proceso no es mayor que 30 kN/cm², tal como no mayor que 25, 20 ó 15 kN/cm².

En un aspecto, la presente descripción presenta el uso de un material de pre-tableteado que comprende una dispersión sólida de al menos un agente terapéutico en una matriz, en donde dicho al menos un agente terapéutico comprende (1) ritonavir o (2) ritonavir y otro agente terapéutico (v.g., lopinavir o un agente terapéutico que es metabolizado por la oxidasa del citocromo P 450 o transportado por la glicoproteína P), y dicha matriz comprende uno o más polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables (o uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables). Preferiblemente, el material de pre-tableteado no incluye (1) agente terapéutico alguno que se desnaturalice o se desactive cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm², (2) ingrediente activo de molécula pequeña alguno cuya elución se retarde cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm², o (3) agente terapéutico alguno que se vea afectado por el o los lubricantes utilizados en la superficie interna de la matriz y/o las superficies de compresión.

El material de pre-tableteado empleado en este aspecto de la invención puede comprender, por ejemplo, al menos 50% en peso de dichos uno o más polímeros solubles en agua/hidrófilos. Preferiblemente, el material de pre-tableteado comprende al menos 60%, 65% o 70% en peso de dichos uno o más polímeros solubles en agua/hidrófilos. Cada uno de dichos uno o más polímeros solubles en agua/hidrófilos tiene preferiblemente una Tg de al menos 50°C. Más preferiblemente, cada uno de dichos uno o más polímeros solubles en agua/hidrófilos tiene una Tg de 80 a 180°C. También pueden incluirse en la matriz polímeros solubles en agua/hidrófilos con una Tg inferior a 50°C y/o polímeros insolubles en agua.

La matriz puede incluir adicionalmente uno o más surfactantes farmacéuticamente aceptables. El material de pre-tableteado puede comprender, por ejemplo de un a 30% en peso de dichos uno o más surfactantes. Preferiblemente, el material de pre-tableteado comprende de dos a 20% en peso de dichos uno o más surfactantes. Cada uno de dichos uno o más surfactantes tiene preferiblemente un valor HLB de 4 a 10. También pueden utilizarse surfactantes que tienen un valor HLB inferior a 4 o superior a 10. Cuando el material de pre-tableteado comprende dos o más surfactantes, preferiblemente al menos 50% en peso de todos los surfactantes, basado en el peso total de todos los surfactantes contenidos en el material de pre-tableteado tienen valores HLB de 4 a 10.

En este aspecto de la invención pueden utilizarse cualesquiera polímeros y surfactantes solubles en agua/hidrófilos descritos anteriormente en esta memoria. Polímeros solubles en agua/hidrófilos preferidos incluyen homopolímeros o copolímeros de N-vinilpirrolidona, tales como copovidona. Surfactantes preferidos incluyen monoésteres de ácidos grasos de sorbitán, tales como monolaurato de sorbitán. La matriz empleada en este aspecto de la invención puede incluir también otro u otros aditivos, tales como dióxido de silicio coloidal.

El material de pre-tableteado empleado en este aspecto de la invención es preferiblemente un material granular o pulverulento que comprende partículas, incluyendo cada partícula una dispersión sólida de dicho al menos un agente terapéutico en dicha matriz. La dispersión sólida es preferiblemente una solución sólida o una solución vítrea. La matriz es preferiblemente una matriz amorfa en la cual dicho al menos un agente terapéutico (v.g., ritonavir, o ritonavir y otro agente terapéutico) está dispersado molecularmente. Más preferiblemente, el material de pre-tableteado se prepara por fusión-extrusión. En un ejemplo, la fusión-extrusión incluye los pasos de (1) preparar una masa fundida que comprende dicho al menos un agente terapéutico, dichos uno o más polímeros solubles en agua/hidrófilos y, opcionalmente, dichos uno o más surfactantes, (2) solidificar dicha masa fundida, y (3) moler o triturar dicha masa fundida para proporcionar el material de pre-tableteado. También pueden utilizarse secado por pulverización y otros métodos para la preparación de dispersiones sólidas a fin de preparar el material de pre-tableteado de este aspecto de la invención.

El material de pre-tableteado empleado en este aspecto de la invención puede comprender, por ejemplo, al menos 1, 5, 10, 15 ó 20% en peso de ritonavir. En muchos casos, el material de pre-tableteado comprende de 1 a 50% en peso de ritonavir. Preferiblemente, el material de pre-tableteado comprende de 1 a 20% en peso de ritonavir. En un ejemplo, el material de pre-tableteado comprende, con relación al peso total del material de pre-tableteado, de 3 a 30% en peso de ritonavir o ritonavir y otro agente terapéutico, de dos a 20% en peso de dichos uno o más surfactantes, y al menos 50% en peso de dichos uno o más polímeros solubles en agua/hidrófilos, en donde cada uno de dichos surfactantes tiene preferiblemente un valor HLB de 10 a 40 y cada uno de dichos polímeros tiene preferiblemente una Tg de al menos 50°C. Ejemplos específicos de materiales de pre-tableteado adecuados para este aspecto de la invención pueden encontrarse en las Tablas 1 y 2 y los Ejemplos 1-7 de la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 20050084529.

La tableta fabricada conforme a este aspecto de la invención exhibe preferiblemente una AUC ajustada a la dosis de concentración de ritonavir en plasma en los perros, en condiciones de no-ayuno, de al menos 5 µg·h/mL/100 mg, tal como al menos 9, 10, 15 ó 20 µg·h/mL/100 mg.

La tableta así fabricada se caracteriza a menudo por una estabilidad excelente, y exhibe alta resistencia contra la recristalización o descomposición del ritonavir y/u otro u otros ingredientes activos. En muchos casos, después de almacenamiento durante 6 semanas a 40° C y 75% de humedad (v.g., cuando se mantiene en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) sin desecante), la tableta contiene al menos 98% del contenido inicial de ritonavir y otro u otros ingredientes activos (como se evidencia por análisis HPLC) y no exhibe signo alguno de cristalinidad (como se evidencia por espectroscopía en el infrarrojo próximo, calorimetría de barrido diferencial, o análisis de dispersión de rayos X de gran ángulo).

En una realización de este aspecto de la invención, el material de pre-tableteado comprende una dispersión sólida de ritonavir y lopinavir. El material de pre-tableteado puede comprender, por ejemplo, al menos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 ó 40% en peso de lopinavir. Preferiblemente, el material de pre-tableteado comprende de 5 a 40% en peso de lopinavir. En un ejemplo, el material de pre-tableteado con es de 1 a 10% en peso de ritonavir y de 4 a 40% en peso de lopinavir. La ratio de ritonavir a lopinavir puede oscilar, por ejemplo, de 1:1 a 1:8, y la ratio preferida de ritonavir a lopinavir es 1:4. Ejemplos no limitantes de combinación ritonavir/lopinavir incluyen 2% de ritonavir y 8% de lopinavir, 4% de ritonavir y 16% de lopinavir, u 8% de ritonavir y 32% de lopinavir.

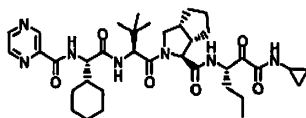
Preferiblemente, la tableta fabricada a partir de este material de pre-tableteado exhibe una AUC ajustada a la dosis de concentración en plasma de ritonavir en los perros, en condiciones de no-ayuno, de al menos 5 µg·h/mL/100 mg (v.g., al menos 9, 10, 15 ó 20 µg·h/mL/100 mg), y una AUC ajustada a la dosis de concentración en plasma de lopinavir en los perros, en condiciones de no-ayuno, de al menos 15 µg·h/mL/100 mg (v.g., al menos 20, 22,5, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50 µg·h/mL/100 mg). Por ejemplo, la tableta puede tener una AUC ajustada a la dosis de concentración en plasma de ritonavir de al menos 5 µg·h/mL/100 mg y una AUC ajustada a la dosis de concentración en plasma de lopinavir de al menos 15 µg·h/mL/100 mg; o una AUC ajustada a la dosis de concentración en plasma de ritonavir de al menos 9 µg·h/mL/100 mg y una AUC ajustada a la dosis de concentración en plasma de lopinavir de al menos 20 µg·h/mL/100 mg (preferiblemente al menos 22,5 µg·h/mL/100 mg, muy preferiblemente al menos 35 µg·h/mL/100 mg; o una AUC ajustada a la dosis de concentración en plasma

de ritonavir de al menos 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}/100\text{ mg}$ y una AUC ajustada a la dosis de concentración en plasma de lopinavir de al menos 40 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}/100\text{ mg}$, donde todas las AUCs se miden en perros en condiciones de no-ayuno.

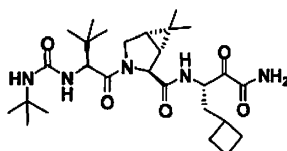
Como se utiliza en esta memoria, "AUC" se refiere al área bajo la curva concentración-tiempo en plasma (AUC) de 0 a 24 horas, donde la tableta en cuestión ha sido administrada por vía oral a perros (Beagle) en condiciones de no-ayuno. "Condición de no-ayuno" significa que los perros reciben una ración diaria equilibrada nutricionalmente durante el período anterior al ensayo y el período completo del ensayo. La AUC tiene unidades de concentración multiplicada por tiempo. Una vez que se han determinado los puntos concentración-tiempo experimentales, la AUC puede calcularse convenientemente, v.g. por un programa de computadora o por el método del trapecio. Todos los datos AUC se ajustan en dosis al nivel de dosis de 100 mg. Para los propósitos de esta invención, la AUC se determina preferiblemente dentro de un intervalo de dosis en el que la AUC aumenta proporcionalmente con la dosis. El protocolo para los estudios de biodisponibilidad oral en los perros Beagle y los cálculos de la AUC se describen en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos n°. 20050084529.

En otra realización de este aspecto de la descripción, el material de pre-tableteado comprende una dispersión sólida de ritonavir y otro agente terapéutico cuya farmacocinética puede ser mejorada por ritonavir. Se ha demostrado que ritonavir es capaz de inhibir la oxidasa del citocromo P 450, tal como la isozima P 450 3A4 (CYP3A4). Como resultado, la coadministración de ritonavir con un fármaco que es metabolizado por la oxidasa del citocromo P 450 (v.g., CYP3A4) puede mejorar la farmacocinética del fármaco. Véase la Patente U.S. n°. 6.037.157. Como se utiliza en esta memoria, farmacocinética mejorada se refiere a C_{max} (el nivel máximo en plasma), T_{max} (tiempo hasta el nivel máximo en plasma), AUC o semi-vida en plasma del fármaco mejorados, o nivel mejorado del fármaco en sangre, hígado u otro tejido. Ejemplos no limitantes de fármacos cuyas farmacocinéticas pueden ser mejoradas por ritonavir se describen en la Patente U.S. n°. 6.037.157. En general, la cantidad de ritonavir en la tableta es suficiente para reforzar la farmacocinética *in vivo* del o de los fármacos co-formulados.

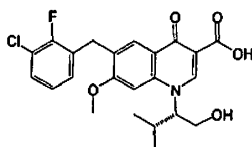
En otra realización adicional de este aspecto de la descripción, el material de pre-tableteado comprende una dispersión sólida de ritonavir y otro agente terapéutico que es metabolizado por la oxidasa del citocromo P 450, tal como CYP3A4. Ejemplos de estos agentes terapéuticos incluyen, pero sin carácter limitante, inmunomoduladores (v.g., ciclosporina o FK-506), agentes anti-cáncer o quimioterapéuticos (v.g., taxol o taxotere), antibióticos (v.g., claritromicina, eritromicina, o telitromicina), antivirales (v.g., indinavir, atazanavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir,



(compuesto VX-950, Vertex Pharmaceuticals Inc.),



(compuesto SCH503034, Schering-Plough Co.),



(compuesto GS9137, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA)), antihistaminas (v.g., astemizol, clorfeniramina, o terfenidina), bloqueadores de los canales de calcio (v.g., amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, o verapamil), beta-bloqueadores (v.g., carvedilol, S-metoprolol, propafenona, o timolol), antidepresivos (v.g., amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, o paroxetina), o profármacos de los mismos.

En todavía otra realización de este aspecto de la descripción, el material de pre-tableteado comprende una dispersión sólida de ritonavir y otro agente terapéutico que es transportado por la glicoproteína P. La glicoproteína P, conocida también como miembro 1 de la subfamilia B de la casete de unión a ATP, es una bomba de eflujo dependiente de ATP con amplia especificidad de sustrato. La glicoproteína P se expresa en una diversidad de

células tales como las que revisten interiormente el intestino y las que comprenden las barreras sangre-tejido. Se cree que la glicoproteína P funciona como un transportador de membrana y es capaz de bombear diversos fármacos desde el citoplasma, reduciendo con ello la biodisponibilidad de estos fármacos. Se cree también que la glicoproteína P está implicada en la resistencia a multifármacos. El ritonavir puede inhibir la actividad de la glicoproteína P. Por tanto, la co-administración de ritonavir con un fármaco que es un sustrato de glicoproteína P puede mejorar la absorción o biodisponibilidad del fármaco. Fármacos que pueden ser transportados por glicoproteína P incluyen, pero sin carácter limitante, numerosos inhibidores de la proteasa y la transcriptasa inversa de HIV, agentes quimioterapéuticos, esteroides, xenobióticos, y agentes inmunosupresores.

La presente invención contempla también el uso de un material de pre-tableteado que comprende una dispersión sólida de ritonavir y una dispersión sólida de otro agente terapéutico. La dispersión sólida de ritonavir y la dispersión sólida del otro agente terapéutico pueden prepararse por separado y combinarse luego para proporcionar el material de pre-tableteado. La dispersión sólida de ritonavir y la dispersión sólida del otro agente terapéutico pueden prepararse utilizando el o los mismos polímeros y/o aditivos, o utilizando diferentes polímeros y/o aditivos.

En otro aspecto, la presente invención presenta un material de pre-tableteado que comprende una dispersión sólida de al menos un agente terapéutico en una matriz, en donde dicho al menos un agente terapéutico comprende un inhibidor de la proteasa de HIV o HCV, y dicha matriz comprende uno o más polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables (o uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables) y, opcionalmente, uno o más surfactantes farmacéuticamente aceptables. En una realización, el material de pre-tableteado comprende de 5 a 30% (preferiblemente de 10 a 25%) en peso del material total de pre-tableteado de un inhibidor de la proteasa de HIV o HCV (o una combinación de inhibidores de la proteasa de HIV o HCV), al menos 50% (preferiblemente de 10 a 85%, y más preferiblemente de 60 al 80%) en peso del material total de pre-tableteado de dichos uno o más polímeros solubles en agua/hidrófilos, de dos a 20% (preferiblemente de 3 a 15%) en peso del material total de pre-tableteado de dichos uno o más surfactantes, y de 0 a 15% en peso del material total de pre-tableteado de uno o más aditivos distintos.

Inhibidores de la proteasa de HIV adecuados para uso en la presente descripción incluyen, pero sin limitante, ritonavir, lopinavir, indinavir, saquinavir, 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)fenilmetilhexanoil-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida, 1-naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4t-butilamida, 5-iso-quinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4t-butilamida, [1S-[1R-(R-), 2S*]-N¹-[3-[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)-amino]-butanodiamida, amprenavir (VX-478), DMP-323, DMP-450, AG1343 (nelfinavir), atazanavir (BMS 232,632), tipranavir, palinavir, TMC-114, RO033-4649, fosamprenavir (GW433908), P-1946, BMS 186,318, SC-55389a, BILA 1096 BS, y U-140690. Inhibidores de la proteasa de HCV adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero sin carácter limitante, VX-950, el compuesto SCH503034, ITMN-191/R7227, y TMC435350.

Las tabletas fabricadas conforme a la presente invención contienen preferiblemente un número significativamente menor de fracturas internas, comparadas con las tabletas fabricadas a partir del mismo material de pre-tableteado pero utilizando una matriz y troqueles no lubricados. Más preferiblemente, las tabletas fabricadas de acuerdo con la presente invención no contienen fractura interna alguna que sea detectable por XMT.

La presente descripción presenta también una tableta que comprende una dispersión sólida de al menos un agente terapéutico en una matriz arriba descrita, en donde la tableta no contiene lubricante alguno, o contiene sólo una cantidad insignificante de lubricante(s), y en donde la tableta no contiene (1) agente terapéutico alguno que se desnaturalice o desactive cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm², (2) ingrediente activo alguno de baja molecularidad cuya elución se retarda cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm², o (3) agente terapéutico alguno que se vea afectado por el o los lubricantes comprendidos en la tableta (en su caso) o lubricante alguno utilizado en la pared de la matriz y/o las superficies de compresión. Como se utiliza en esta memoria, un ingrediente en una tableta es una cantidad "insignificante" si la tableta que tiene el ingrediente no tiene diferencia estructural alguna con respecto a una tableta preparada idénticamente por lo demás excepto que la última tableta no contiene el ingrediente. En una tableta de este tipo puede formularse cualquier agente o agentes terapéuticos descritos en esta memoria.

Adicionalmente, la presente descripción presenta una tableta que comprende una dispersión sólida de al menos un agente terapéutico en una matriz arriba descrita, en donde la tableta no contiene lubricante alguno, o la cantidad total de lubricante(s) en la tableta es menor que 0,5% en peso de la tableta, y en donde la tableta no contiene (1) agente terapéutico alguno que se desnaturalice o desactive con se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm², (2) ingrediente activo alguno de baja molecularidad cuya elución se retarde cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm², o (3) agente terapéutico alguno que se vea afectado por el o los lubricantes comprendidos en la tableta (en su caso) o lubricante alguno utilizado en la pared de la matriz y/o las superficies de compresión. En algunos casos, la cantidad total de uno o más lubricantes en la tableta es menor que 0,25% en peso de la tableta. Preferiblemente, la cantidad total de uno o más lubricantes en la tableta es menor que 0,1%, 0,05%, 0,01% o menor en peso de la tableta. Cualquier agente o agentes terapéuticos descritos en esta memoria puede(n) formularse en una tableta de este tipo.

A fin de facilitar la ingestión de una tableta por un mamífero, es ventajoso proporcionar a la tableta una forma apropiada. Las tabletas grandes pueden ser tragadas cómodamente y por esta razón tienen preferiblemente forma alargada en lugar de forma redonda.

Un recubrimiento de film en la tableta puede contribuir adicionalmente a la facilidad con que puede tragarse la misma. Un recubrimiento de film puede mejorar también el sabor y proporcionar un aspecto agradable. Si se desea, el recubrimiento de film puede ser un recubrimiento entérico. El recubrimiento de film incluye usualmente un material polímero formador de film tal como hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, y/o copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero formador de film, el recubrimiento de film puede comprender adicionalmente un plastificante, v.g. polietilenglicol, un surfactante, v.g. Un tipo Tween®, y opcionalmente un pigmento, v.g. dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento de film puede comprender también talco como anti-adhesivo. El recubrimiento de film representa usualmente menos de 5% en peso de la forma de dosificación (a no ser que el recubrimiento de film sea un recubrimiento de liberación de control o un recubrimiento activo).

La dosis y frecuencia exactas de administración dependen de la condición particular que se esté tratando, la edad, el peso, y el estado físico general del paciente particular, así como de cualquier otra medicación que pueda estar tomando el individuo.

La presencia de la o las capas de lubricante en una tableta puede detectarse utilizando la Espectrometría de Masas de Iones Secundarios (SIMS) u otras técnicas adecuadas. SIMS es la espectrometría de masas de partículas ionizadas, que son emitidas desde la superficie cuando partículas primarias energéticas bombardean la superficie. Los iones primarios pulsados con la energía de 1-25 keV, típicamente iones de metales líquidos tales como Ga⁺, Cs⁺ y O⁺, pueden utilizarse para bombardear la superficie de la muestra, haciendo que los iones elementales o conglomerados secundarios sean emitidos desde la superficie. Los iones secundarios se aceleran luego electrostáticamente en una región de deriva exenta de campo. El ion con la masa más baja tiene velocidad de vuelo mayor que un ion con masa más alta. Así, aquéllos alcanzarán antes el detector de iones secundarios. Como resultado, la separación de masas se obtiene en el tiempo de vuelo *t* desde la muestra al detector. Una diversidad de iones másicos son registrados por el detector con la secuencia de tiempos para dar el espectro SIMS.

Debe entenderse que las realizaciones arriba descritas y los ejemplos que siguen se dan con carácter de ilustración, no de limitación.

Ejemplo 1

La compresión de tabletas que contienen un porcentaje elevado de excipientes polímeros presenta un problema importante. Como se demuestra más adelante, los polímeros pueden tener una expansión volumétrica significativa después de su compactación, conduciendo a la propagación de microgrietas internas y planos de cizallamiento grandes. Los polímeros pueden exhibir también alta fricción de pared. Sin limitar la presente invención a ninguna teoría particular, se postula que la combinación de estos efectos puede conducir a defecto estructural durante la compresión de las tabletas o a lo largo del almacenamiento.

Cuando se comparan con los excipientes normales utilizados en la fabricación de tabletas, los polímeros exhiben una recuperación elástica significativamente alta. Las imágenes XMT indican que se desarrollan planos de fallo por cizallamiento internos en el interior de la tableta basada en polímero. Adicionalmente, con un aumento en la fuerza de compresión, los planos de fallo llegan a alinearse perpendicularmente a la fuerza aplicada. Este realineamiento de los planos de fallo por cizallamiento puede producir defectos importantes en el proceso. Además, la distribución de tamaños de partícula puede alterar también significativamente la formación de planos de fallo interno por cizallamiento dentro de la tableta. Las partículas finas exhiben una disminución de los planos de fallo por cizallamiento comparadas con las partículas gruesas.

Se demuestra también más adelante un fuerte dependencia entre los planos de fallo internos y las variables de proceso como la distribución de tamaños de partícula y la carga de compactación. Con un aumento en la fuerza aplicada durante la compactación, los planos de fallo interno por cizallamiento se realinean. Esto actúa como precursor para la formación de caperuza o la desestratificación. La combinación de simulación de la compactación y XMT proporciona una herramienta excelente para evaluar la tendencia hacia defectos en el proceso.

En muchos casos, los fallos estructurales internos no son detectados por inspección visual. Los fallos pueden dar como resultado formación de caperuza durante el procesamiento posterior a la compresión. La presente invención analizó la estructura interna de una tableta de manera no destructiva. Se utilizó microtomografía de rayos X, capaz de examinar la estructura interna de las tabletas, para interpretar las desigualdades estructurales en el interior de las tabletas haciendo posible con ello la modificación de los parámetros operativos para eliminar la incidencia de la formación de caperuza durante la fabricación. El equipo descrito más adelante en esta memoria tiene una resolución de 2 µm y puede acomodar un tamaño de muestra de hasta 2 cm. Un análisis que liga los parámetros de operación en la fabricación (utilizando un simulador de compactación) con los fallos estructurales internos hace posible la optimización del proceso de tal modo que puede minimizarse o prevenirse la formación de caperuza de las tabletas.

Procedimientos

Se comprimieron tabletas en un simulador de compactación Presster (Metropolitan Computing Corp., New Jersey, USA). Se utilizó un micro-tomógrafo de rayos X Skyscan (modelo Skyscan 1172; SKYSCAN, Bélgica) para generar los escaneos.

El simulador Presster es un simulador de compactación lineal que imita las prensas de compactación rotativas. Una tolva contiene el polvo, que se descarga en la matriz inmediatamente antes del acoplamiento. La matriz y los troqueles se desplazan sobre un carril lineal y las rampas localizadas bajo el troquel inferior elevan dicho troquel durante la compactación y eyección. El mismo tiene dos ruedas que encajan en el troquel superior para crear las fuerzas de compresión necesarias. Las ruedas pueden rebajarse o elevarse de modo manual o electrónicamente para aumentar o disminuir la fuerza de compactación. Cambiando la velocidad lineal del movimiento de la mesa de la matriz, puede modificarse el tiempo de residencia. El sistema es versátil en la replicación de las prensas rotativas. Para el estudio descrito en esta memoria, la carga de operación para la pre-compactación se ajustó a 9 kN. La fuerza de compactación se hizo variar desde 36 a 42 y a 48 kN.

El extrudato se preparó conforme a los Ejemplos 2 y 3 de la Publicación de la Solicitud de Patente US núm. 20050084129, excepto que se añadió Spam 20 durante la extrusión. El contenido completo de la Publicación de la Solicitud de Patente US núm. 20050084529 se incorpora en esta memoria por referencia. Las composiciones del extrudato y la mezcla post-extrusión se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Composiciones del Extrudato Diana Molido y la Mezcla Post-Extrusión

Ingredientes	Partes en Peso
<i>Extrudato Diana Molido</i>	
Lopinavir	200
Ritonavir	50
Copovidona K28 (Kollidon VA 64; BASF)	853,8
Monolaurato de sorbitán	83,9
Dióxido de silicio coloidal	12,0
<i>Ingredientes Adicionales en la Mezcla Post-Extrusión</i>	
Estearil-fumarato de sodio	12,3
Dióxido de silicio coloidal	8,0

El extrudato se molió a la distribución de tamaños de partícula deseada. La distribución de tamaños de partícula del extrudato molido (en lo sucesivo el extrudato diana molido) se muestra en la Figura 2A. El extrudato fino y el extrudato grueso se separaron por tamizado del extrudato diana molido utilizando malla de 170 µm (siendo el corte superior el de grano grueso), y sus distribuciones de tamaño de partícula se representan en las Figuras 2B y 2C, respectivamente.

Además del extrudato molido, se utilizaron para el análisis Avicel® PH101 (celulosa microcristalina; FMC BioPolymer, Philadelphia, PA) y lactosa de flujo rápido. Avicel® PH101 ha sido considerado históricamente como un material que se comprime fácilmente debido a su plasticidad, mientras que la lactosa pura es quebradiza y muy difícil para el proceso de fabricación de tabletas.

Sistema de Lubricación en Línea

Se utilizó la unidad de lubricación en línea Fette PKB dos (FETTE GMBH, Hamburgo, Alemania) para lubricar la pared de la matriz. El sistema incluye un alimentador de pérdida de peso que permite flujo constante del o los lubricantes (v.g., estearil-fumarato de sodio), una tobera de rendija para atomizar y pulverizar el o los lubricantes sobre las superficies de la cámara de prensado antes del llenado de la matriz con el polvo de pre-tableteado, y una unidad de succión para eliminar el exceso de lubricante(s) del rotor y la matriz a fin de evitar una exposición incontrolable al polvo durante el proceso de compresión. El flujo de material desde el alimentador a la tobera se condujo o se controló por aire presurizado. Ambos componentes estaban unidos por tubería flexible.

La velocidad de pulverización puede ajustarse, presentándose el valor actual. Para procesos de compresión comunes la velocidad de alimentación estaba comprendida en el intervalo de 100-800 g por hora, dependiendo de las características de la mezcla de polvo a comprimir y otros factores. El arranque y la parada del ciclo de alimentación pueden controlarse manualmente o, si están conectados a un terminal de control Fette,

automáticamente en línea con la señal arranque/parada de la presa de tabletas. La carga del recipiente de lubricante que contiene hasta 3 kg de lubricante es un proceso manual.

Simulaciones de Compactación Presster

Durante la simulación de la compactación, una observación importante fue la alta recuperación elástica de las tabletas. Esto se observó a partir del gráfico fuerza frente a desplazamiento para el material a diversas fuerzas de compactación de la mezcla lubricada (el extrudato diana molido mezclado con estearil-fumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal, como se muestra en la Tabla 1) y la mezcla no lubricada. Pueden atribuirse diversas razones para este comportamiento. La aplicación de fuerza de compactación alta puede ser un factor que puede contribuir a esta observación, dado que el material podría haber pasado más allá de su deformación plástica máxima. Cuando el material se comprime excesivamente, la tendencia a rebotar del troquel superior podría ser también la razón del alto valor de recuperación elástica. El diseño de los troqueles podría contribuir también a la elevada recuperación elástica. Adicionalmente, se observó que las recuperaciones elásticas son diferentes entre las mezclas lubricadas y no lubricadas, en tanto que no había diferencia significativa alguna entre las recuperaciones elásticas de las mezclas excesivamente lubricadas (es decir, mezcladas con la misma cantidad de lubricante(s) que en la mezcla lubricada pero en las que el proceso de mezclado tenía lugar durante un periodo de tiempo prolongado) y las mezclas lubricadas. Para las tabletas no lubricadas, se observaba una recuperación elástica de 14,2, en tanto que para Avicel y lactosa, estos valores eran 7 y 6,4, respectivamente. Esta observación de alta recuperación elástica de la mezcla no lubricada era un indicación de propensión a la formación de caperuza en el proceso.

Utilizando la densidad del material y los cambios de espesor durante la compactación, se construyeron las gráficas de

Heckel. Una observación de la gráfica de Heckel era la falta de deformación mayor en las etapas iniciales de la compactación para el extrudato molido. La variación inicial en la pendiente, que se atribuye a este reordenamiento, estaba ausente en la mayoría de los casos en las formulaciones que contenían polímero ensayadas. Esto podría deberse, o bien a una gran deformación de partículas individuales atribuida a elasticidad, o bien a una elevada fricción inter-partículas que previene el deslizamiento entre las partículas. Incluso a esta compresión elevada, la lactosa de flujo rápido y Avicel® PH101 exhibían estas deformaciones.

La alta elasticidad del material se confirmó de nuevo a partir de la gráfica de Heckel. La desviación respecto a la horizontal para materiales diferentes es un indicación de esta elasticidad. Incluso Avicel® PH101 un exhibía esta alta deformación, y por tanto puede llegarse a la conclusión de que las cargas de operación precisan ser disminuidas para evitar esta alta elasticidad.

A partir de la inversa de la pendiente de la parte de deformación inicial de la gráfica de Heckel, se obtuvo la presión media de compactación para diferentes materiales (Figura 3). La mezcla no lubricada, cuando se comprimía con la pared de la matriz lubricada ("Meltrex no Lubricada con lubricación de la pared de la matriz") parecía ser mejor que la mezcla lubricada sin lubricación de la pared de la matriz ("Mezcla diana") e incluso Avicel® PH101 en términos de compresibilidad. La mezcla no lubricada sin lubricación de la pared de la matriz ("Meltrex no Lubricada") era peor que la lactosa de flujo rápido con lubricación de la pared de la matriz ("Lactosa con lubricación de la pared").

El análisis arriba indicado demostró la presencia de gran deformación elástica hacia la formación de caperuza de las tabletas basadas en polímero.

Microtomografía de Rayos X

Las imágenes de rayos X de las tabletas fabricadas a partir de la mezcla lubricada sin lubricación de la pared de la matriz exhibían grietas internas significativamente profundas que se extendían hacia el interior de la matriz del material. Las tabletas exhibían planos de fallo internos que se extendían desde el borde de la tableta. Esto significa que las tabletas habían fallado estructuralmente incluso aunque parecían perfectas ópticamente. Se observaban también un gran número de microgrietas para estos materiales. Parece ser que las grietas grandes tienen tendencia a formarse en primer lugar y orientarse luego perpendicularmente a la fuerza aplicada con el aumento de la fuerza de compactación aplicada. Las microgrietas parecen sufrir una reorientación dentro de la matriz del material durante la eyección.

Las Figuras 4A, 4B y 4C ilustran las imágenes de rayos X de tabletas ilustrativas fabricadas a partir del extrudato diana molido y comprimidas en una matriz no lubricada a 36 kN, 42 kN y 48 kN, respectivamente. Las Figuras 4D y 4E muestran las imágenes de rayos X de tabletas representativas fabricadas a partir del extrudato diana molido y comprimidas en una matriz lubricada a 42 kN y 48 kN, respectivamente.

Efecto de la Distribución de tamaños de Partícula

Se observó que la distribución del tamaño de partícula tiene un impacto importante sobre la estructura interna de las tabletas. Las imágenes XMT mostraban que las tabletas compactadas a partir del extrudato fino a 36 kN tenían significativamente menos fracturas internas y microgrietas y, en muchos casos, no presentaban fractura o microgrieta interna detectable alguna (Figura 5A sin lubricación de la pared de la matriz; Figura 5B con lubricación

de la pared de la matriz). La gráfica de Heckel durante la compactación mostraba que el extrudato fino sufría reorganización en las etapas de compactación iniciales, mientras que el extrudato diana molido y el extrudato grueso no exhibían este comportamiento. Esta reorganización de las partículas durante la fase inicial de la compactación puede explicar el defecto estructural interno significativamente reducido del extrudato fino. Otra observación importante fue que las imágenes XMT entre el extrudato fino comprimido en matriz no lubricada (Figura 5A) y el extrudato fino comprimido en matriz lubricada (Figura 5B) no exhibían diferencia significativa en fracturas internas. Para el extrudato fino, los planos de fallo por cizallamiento comenzaban a aparecer a un fuerza de compresión principal de 42 kN sin lubricación de la pared de la matriz (Figura 6A; comparada con la Figura 6B con lubricación de la pared de la matriz) y aumentaban en intensidad cuando la fuerza de compresión principal se aumentaba a 48 kN (Figura 7A sin lubricación de la pared de la matriz; Figura 7B con lubricación de la pared de la matriz).

Se observaban también planos de fallo por cizallamiento para tabletas fabricadas a partir de partículas gruesas sin lubricación de la pared de la matriz. Por ejemplo, la Figura 8A muestra una tableta ilustrativa fabricada a partir de partículas gruesas y comprimida en una matriz no lubricada a 42 kN. Para estas partículas gruesas se observaban un gran cantidad de microgrietas. Esto indicaba que la distribución de tamaños de partícula tiene un influencia importante en cuanto al comportamiento de la pieza compactada durante la compresión.

Efecto de la Lubricación de la Pared de la Matriz

Como se demuestra en las Figuras 4B frente a 4D, 4C frente a 4E, 6A frente a 6B, 7A frente a 7B, y 8A frente a 8B, las tabletas compactadas con pared de matriz lubricada (Figuras 4D, 4E, 6B, 7B, y 8B) exhibían un número de fracturas internas o microgrietas significativamente menor que las tabletas compactadas sin lubricación de la pared de la matriz (Figuras 4B, 4C, 6A, 7A, y 8A, respectivamente). El efecto de la lubricación de la pared de la matriz sobre las fracturas internas se observó tanto para el extrudato fino como para el extrudato grueso.

La Figura 9 representa las imágenes XMT de una tableta representativa fabricada a partir del extrudato grueso y comprimida a 48 kN con lubricación de la pared de la matriz, demostrativas de un estructura interna significativamente mejorada.

Conclusiones

Sin limitar la presente invención a ninguna teoría particular, se cree que los polímeros presentan una fricción relativamente mayor con el acero inoxidable y tienden a expandirse después de la compactación. La recuperación elástica de la tableta puede conducir a microgrietas internas debido a la expansión del polímero por encima del estado hidrostático. Además, debido a la fricción de la pared, se desarrollan zonas de defecto de cizallamiento que separan las superficies libre y cizallada y conducen a la formación de caperuza.

La compactación de los extrudatos diana molido, fino y grueso se estudió utilizando un simulador de compactación MCC Presster y microtomografía de rayos X. Se observó que el extrudato diana molido tiene un mayor recuperación elástica que las tabletas tradicionales basadas en Avicel-Lactosa. La flexibilidad del material conducía a grandes zonas de fallo por cizallamiento que originaban el fallo de la tableta.

Los valores de presión media de compactación obtenidos por el análisis de Heckel indicaban que el extrudato diana molido era difícil de comprimir sin el lubricante. Cuando la fricción de la pared se reducía utilizando lubricación de la pared de la matriz, se facilitaba la compresión. Se utilizó también la microtomografía de rayos X para obtener imágenes del interior de las tabletas de modo no destructivo, y se observó que las tabletas fabricadas con el extrudato grueso y el extrudato diana molido exhibían cierta tendencia a desarrollar micro grietas dentro del núcleo de la tableta. Estas grietas pueden crecer y desarrollarse en planos de fallo. Además, se observó que las grietas sufrían una reorientación con el aumento de la carga de compactación. Las mismas tendían a alinearse perpendicularmente a la carga normal aplicada para cargas de compactación altas. Esta observación proporciona un explicación del defecto del material en el proceso y puede utilizarse como herramienta para optimización del proceso. Esta tendencia se observó para tabletas que exhibían formación de caperuza durante las operaciones de demostración.

En todos los casos ensayados, los planos de fallo de cizallamiento desaparecían o disminuían significativamente cuando se utilizaba lubricación de la pared de la matriz. Así pues, por lubricación de la pared de la matriz, puede mejorarse la integridad estructural de las tabletas. El uso de la lubricación de la pared de la matriz puede conducir a mejora de la procesabilidad, eliminando o reduciendo con ello la formación de caperuza o la desestratificación en el proceso. La distribución del tamaño de partícula exhibía también un papel importante en la formación de microgrietas. El uso de partículas más finas durante la compactación puede mejorar por tanto significativamente la integridad estructural de las tabletas durante el procesamiento.

Ejemplo 2

Se registraron un perfil régimen de alimentación de lubricante-fuerza de eyección, y subsiguientemente un perfil fuerza de compresión-dureza para un régimen de alimentación de lubricante constante. Comparada con el proceso sin lubricación de la pared de la matriz, la especificación de dureza de las tabletas podía cumplirse para fuerzas de compresión menores. La tolerancia de la fuerza de eyección a ligeras variaciones del régimen de alimentación

de lubricante era aceptable con respecto a fuerzas de eyección consistentes, demostrando la solidez del proceso.

Se retiró el lubricante de la mezcla de polvos de pre-tableteado, y las superficies de la cámara de prensado se cubrieron con lubricante. Esto se realizó utilizando un sistema de pulverización de lubricante (Fette PKB 2) que proporcionaba un flujo constante de estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio u otros lubricantes adecuados. El lubricante se pulverizó en la cámara de prensado por medio de aire presurizado. Después de ello, se eliminó el material en exceso y la cámara de prensado se llenó con polvo de pre-tableteado no lubricado para compresión.

El extrudato molido se preparó como se describe en el Ejemplo 1 y comprendía de 16,67% de lopinavir, 4,17% de ritonavir, 71,16% de copovidona K28, 7% de Span 20, y 1% de dióxido de silicio. El extrudato molido se comprimió, y no se realizó mezclado precursora alguna con aditivos como lubricantes o deslizantes. Para cada extrudato se registraron un perfil régimen de alimentación de lubricante-fuerza de eyección, así como un perfil fuerza de compresión-dureza para un régimen de alimentación apropiado. El lubricante utilizado era estearil-fumarato de sodio. Se realizaron operaciones de compresión en un equipo Fette 1200 (FETTE GMBH, Hamburgo, Alemania), que estaba acoplado con Fette PKB dos para proporcionar lubricación en línea de la pared de la matriz. La fuerza de compresión principal se hizo variar desde 14,8 a 41,9 kN. Durante la compresión, se registraron la velocidad de rotación, la velocidad automática de llenado, la fuerza de compresión principal, la fuerza de eyección y el régimen de alimentación de lubricante. Se tomó un muestra de todas las pruebas y se ensayó respecto a dureza y friabilidad de las tabletas.

Con lubricación de la pared de la matriz, el extrudato molido puede comprimirse fácilmente con fuerzas de compresión de 21 kN o mayores. Cuando el extrudato molido se mezcló con un% de estearil-fumarato de sodio y 0,66% de dióxido de silicio, la mezcla tenía que comprimirse (sin lubricación de la pared de la matriz) a 30-40 kN para alcanzar un dureza de la tableta en un intervalo comparable. Se observó también que concentraciones de estearil-fumarato de sodio de 0,05% a 0,3% tenían un impacto significativo sobre la dureza de la tableta si se mezclaban con los extrudatos antes de la compresión pero sin lubricación de la pared de la matriz. Con lubricación de la pared de la matriz en línea, la dureza de las tabletas no se veía afectada, dado que el núcleo de la tableta está prácticamente exento de lubricante. Las fuerzas de eyección parecían ser prácticamente constantes en un intervalo relativamente pequeño con respecto al régimen de alimentación de lubricante.

El proceso de lubricación en línea puede ofrecer varias ventajas comparado con los procesos en los que los extrudatos molidos se mezclan con lubricantes y se comprimen luego en una matriz no lubricada. Estas ventajas incluyen un flujo de proceso significativamente más corto (v.g., puede eliminarse la mezclado para el lubricante), ausencia del aumento a escala del proceso de mezclado, número reducido de parámetros y variables del proceso, facilitación de un proceso de fabricación continuo, y posibilidad de núcleos de tableta puros sin influencia de aditivos de compresión.

La descripción que antecede de la presente invención proporciona ilustración y descripción, pero no pretende ser exhaustiva ni limitar la invención a la que se ha descrito exactamente. Así pues, debe tenerse en cuenta que el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de fabricación de tabletas, que comprende:

5 comprimir un material de pre-tableteado en una matriz a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm² para formar una tableta, en donde una superficie interna de la matriz está lubricada con al menos un lubricante, y dicho material de pre-tableteado comprende al menos un agente terapéutico y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable; y

 eyectar dicha tableta de dicha matriz, en donde:

10 dicho material de pre-tableteado no incluye: (1) agente terapéutico alguno que se desnaturalice o desactive cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm², (2) ingrediente activo alguno de molécula pequeña cuya elución se retarde cuando se comprime a una presión mayor que o igual a 1 ton/cm², o (3) agente terapéutico alguno que se vea afectado por dicho al menos un lubricante;

 dicho material de pre-tableteado comprende una dispersión sólida de dicho agente terapéutico en una matriz, y dicha matriz comprende dicho polímero farmacéuticamente aceptable;
15 dicho material de pre-tableteado comprende al menos 30% en peso de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable;

 dicho al menos un lubricante comprende estearil-fumarato de sodio; y

 dicho material de pre-tableteado comprende menos de 0,2% en peso de lubricante.
20 2. El proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual dicha matriz comprende adicionalmente al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable.

 3. El proceso conforme a la reivindicación 2, en el cual dicho polímero farmacéuticamente aceptable es un homopolímero o copolímero de N-vinil-pirrolidona, y dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor HLB de 4 a 10.
25 4. El proceso conforme a la reivindicación 3, en el cual dicho polímero farmacéuticamente aceptable es copovidona, y dicho surfactante farmacéuticamente aceptable es monolaurato de sorbitán.

 5. El proceso conforme a la reivindicación 4, en el cual dicho agente terapéutico es ritonavir.

 6. El proceso conforme a la reivindicación 5, en el cual dicho material de pre-tableteado comprende adicionalmente lopinavir.
30 7. El proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual dicho material de pre-tableteado se prepara por fusión-extrusión que comprende los pasos de solidificar una masa fundida que comprende dicho al menos un agente terapéutico y dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable; y moler dicha masa fundida solidificada para proporcionar dicho material de pre-tableteado.

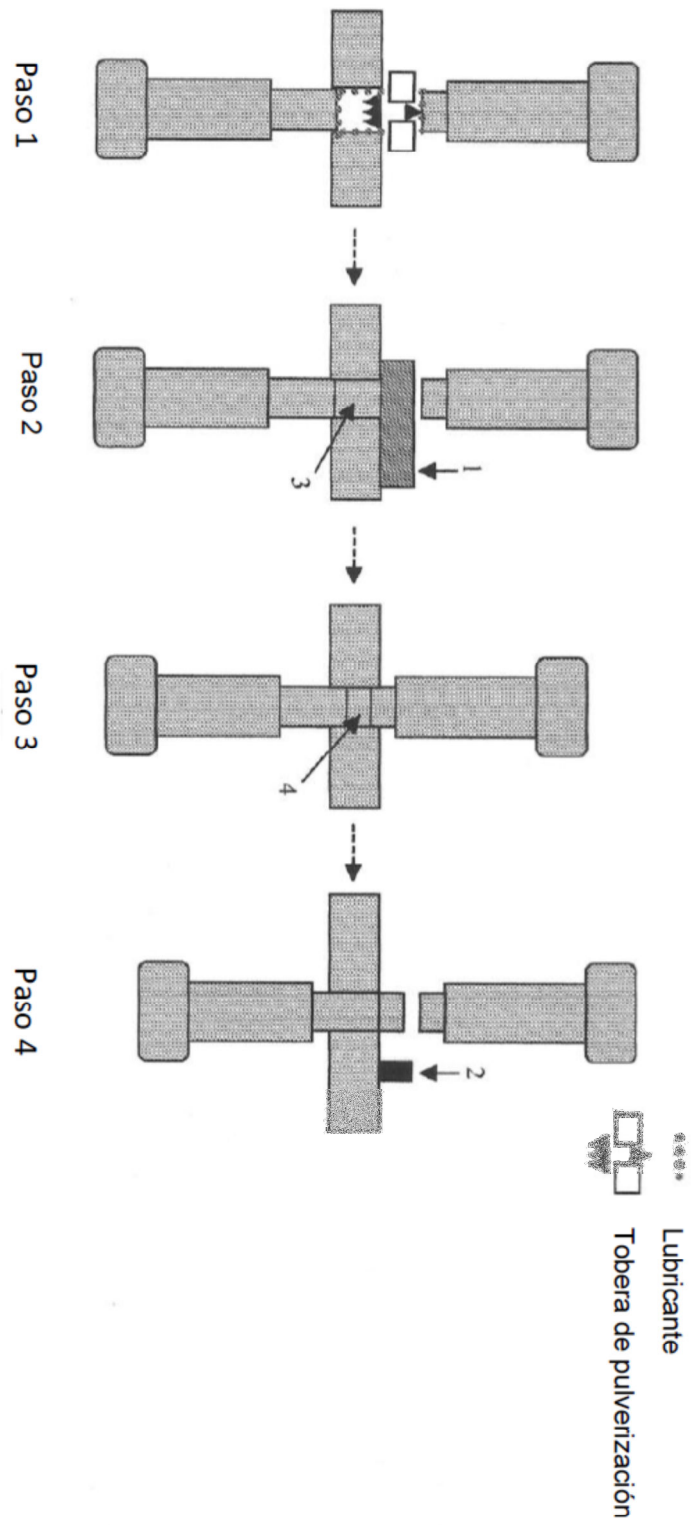


Figura 1

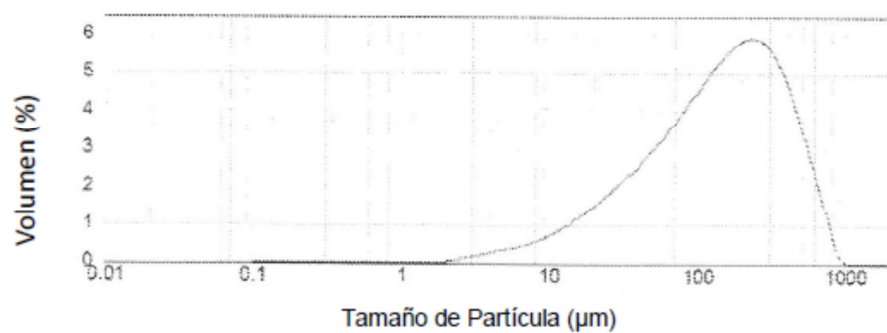


Figura 2A

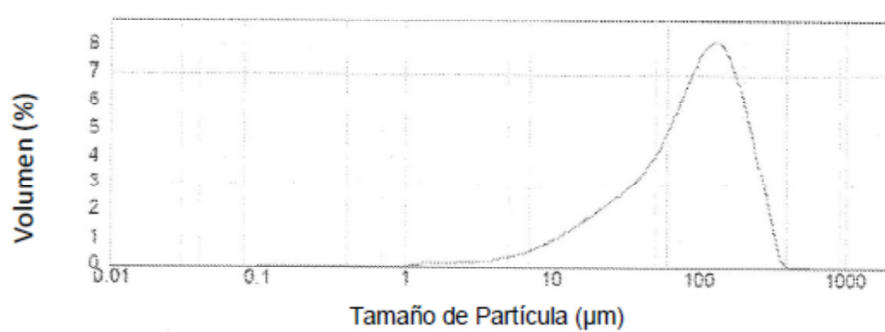


Figura 2B

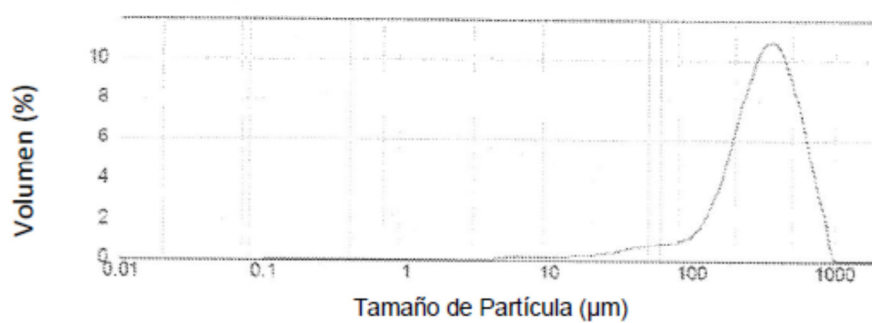


Figura 2C

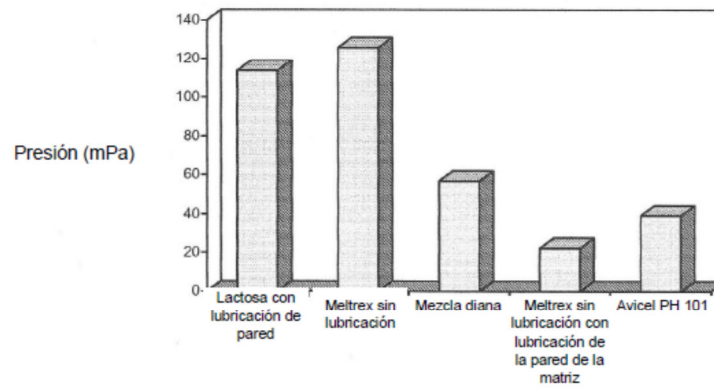


Figura 3

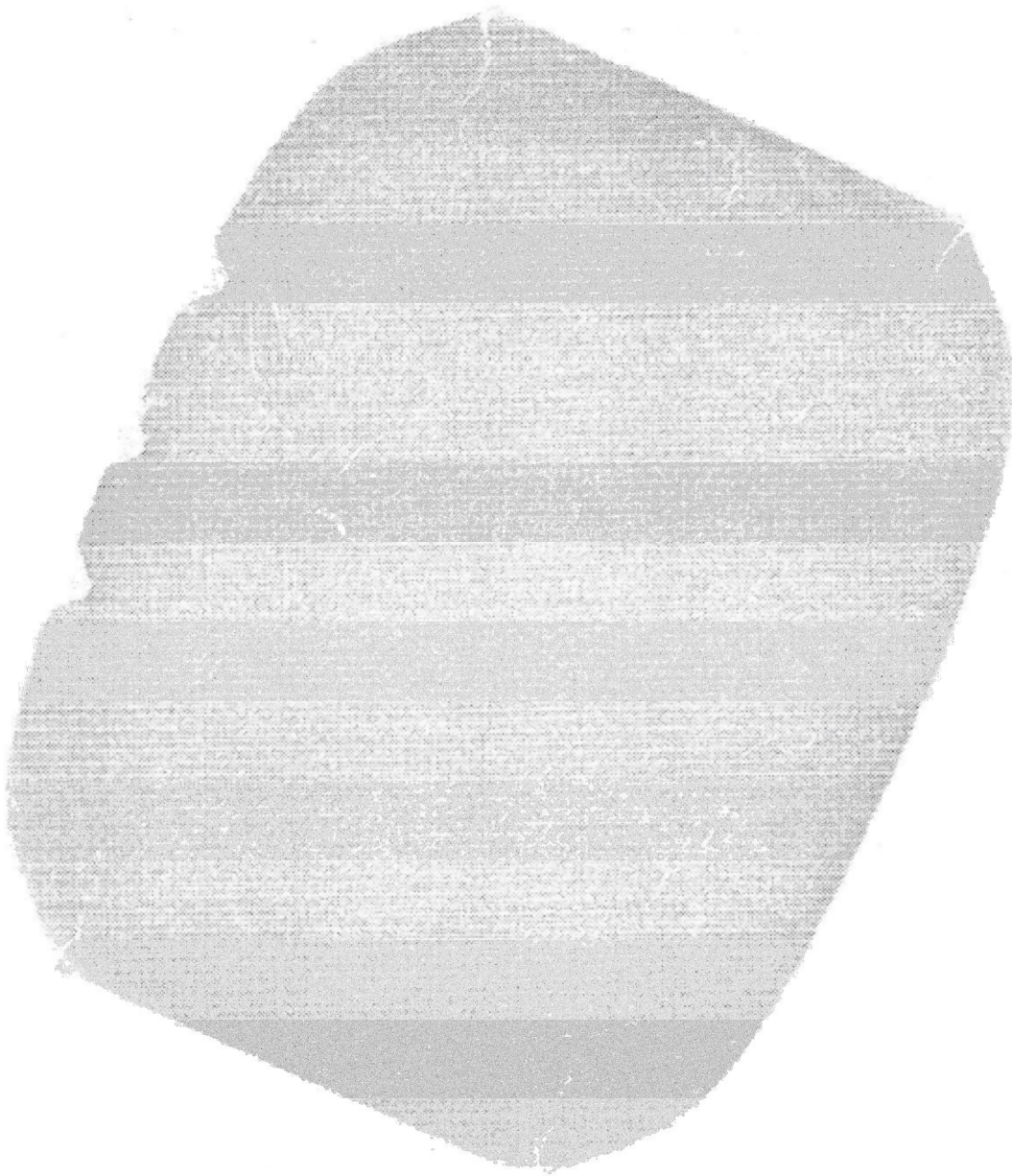


Figura 4A

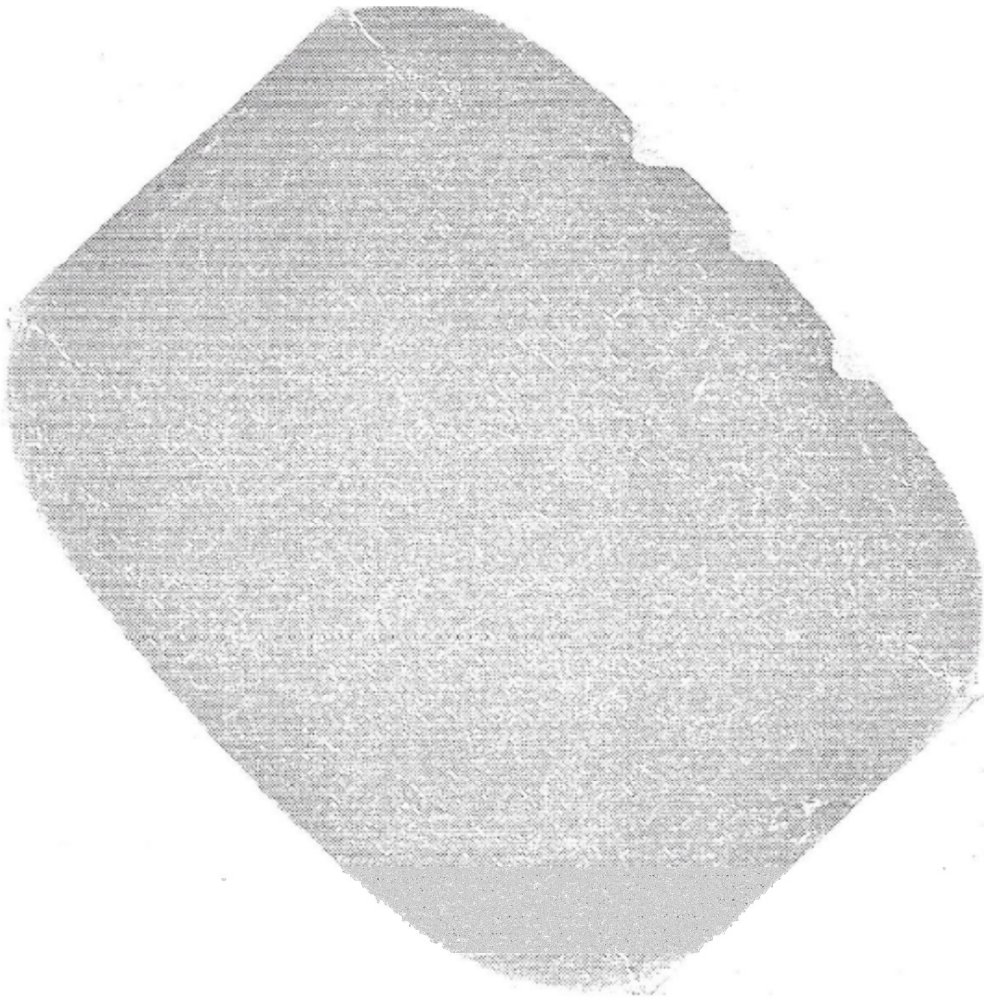


Figure 4B

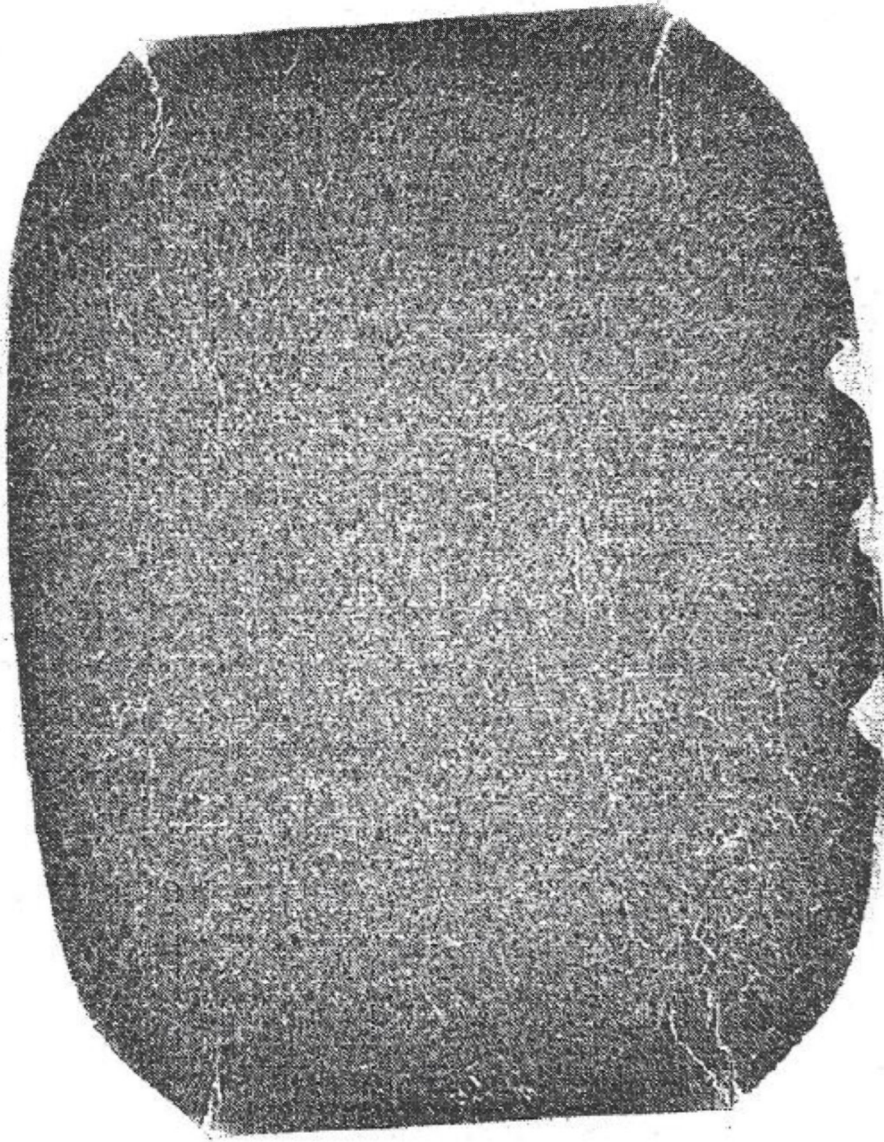


Figure 4C

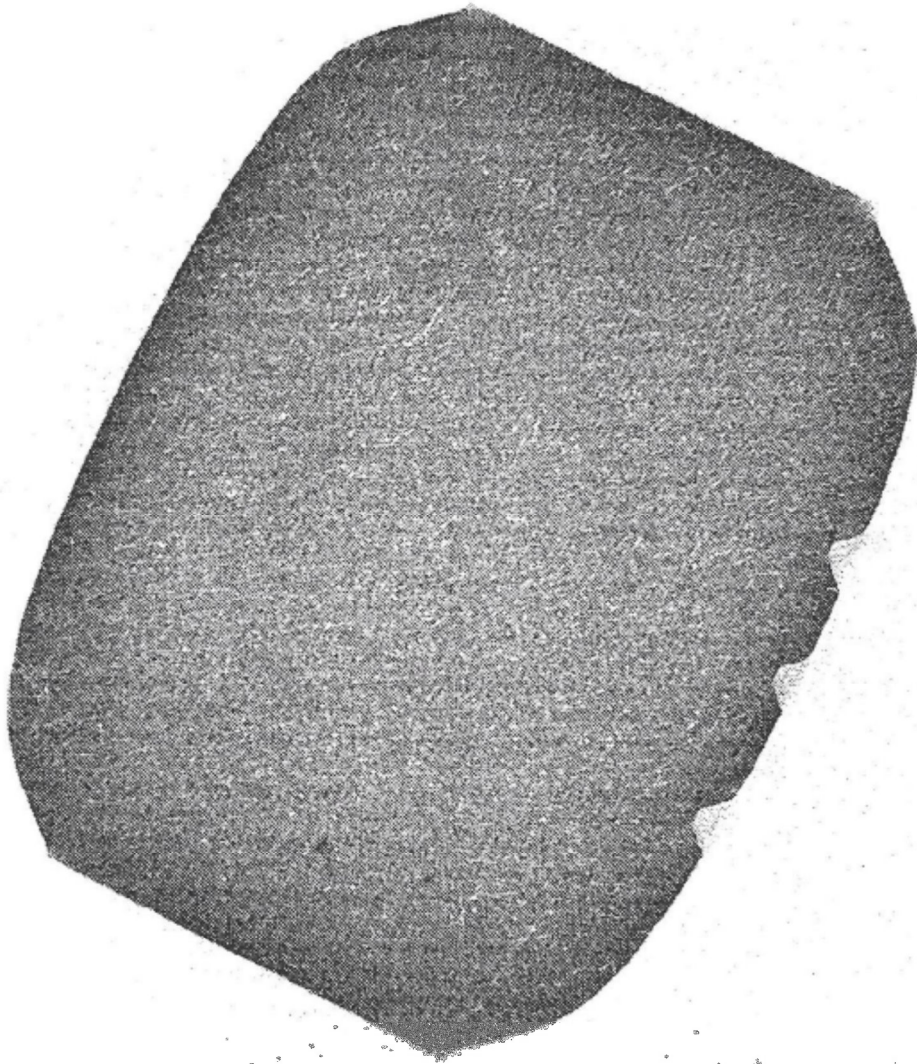


Figura 4D



Figura 4E



Figura 5A

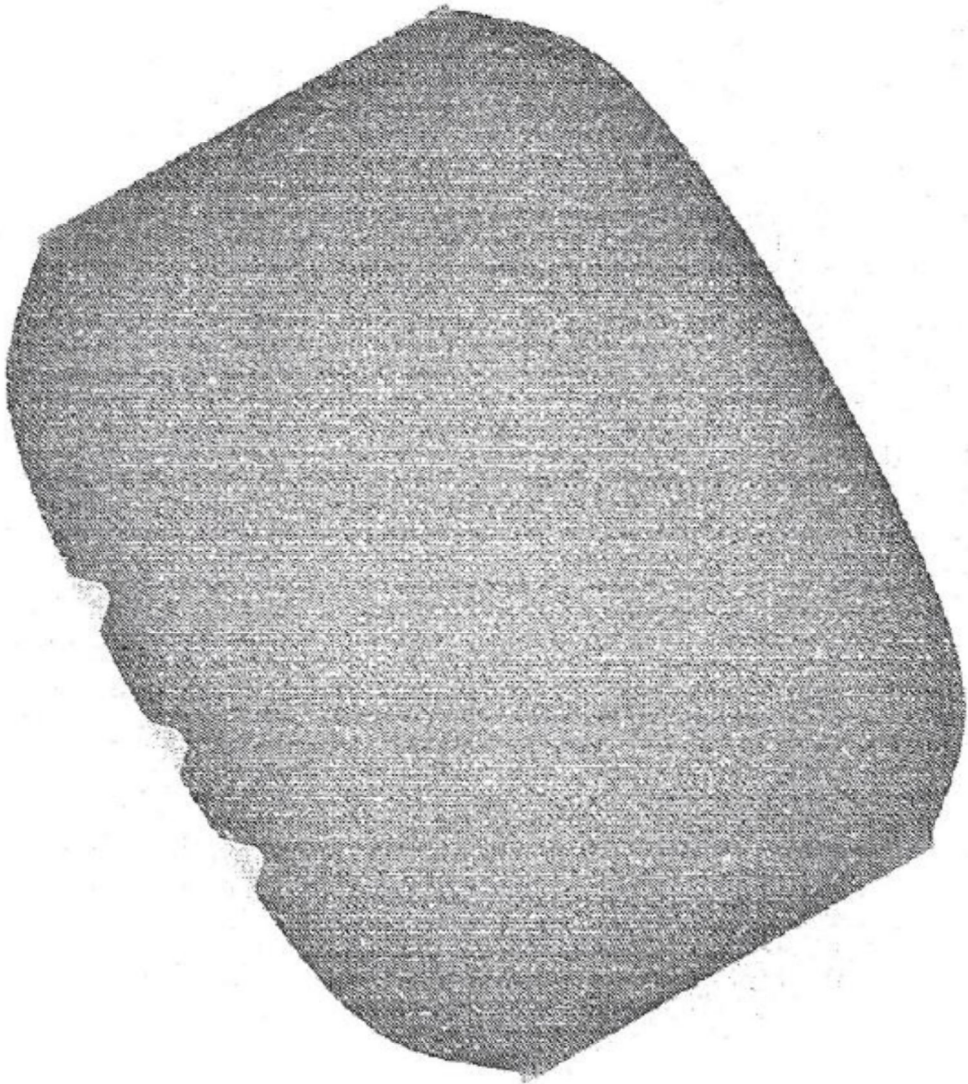


Figura 5B

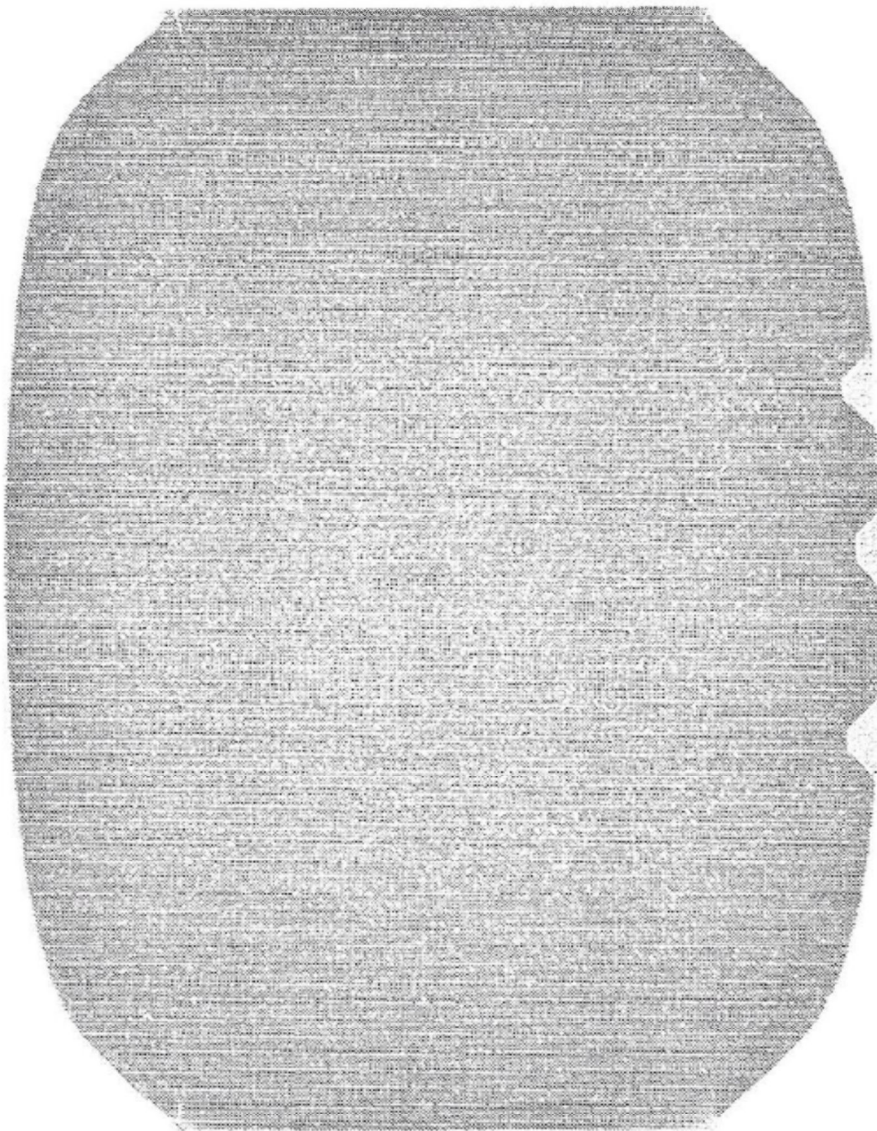


Figura 6A

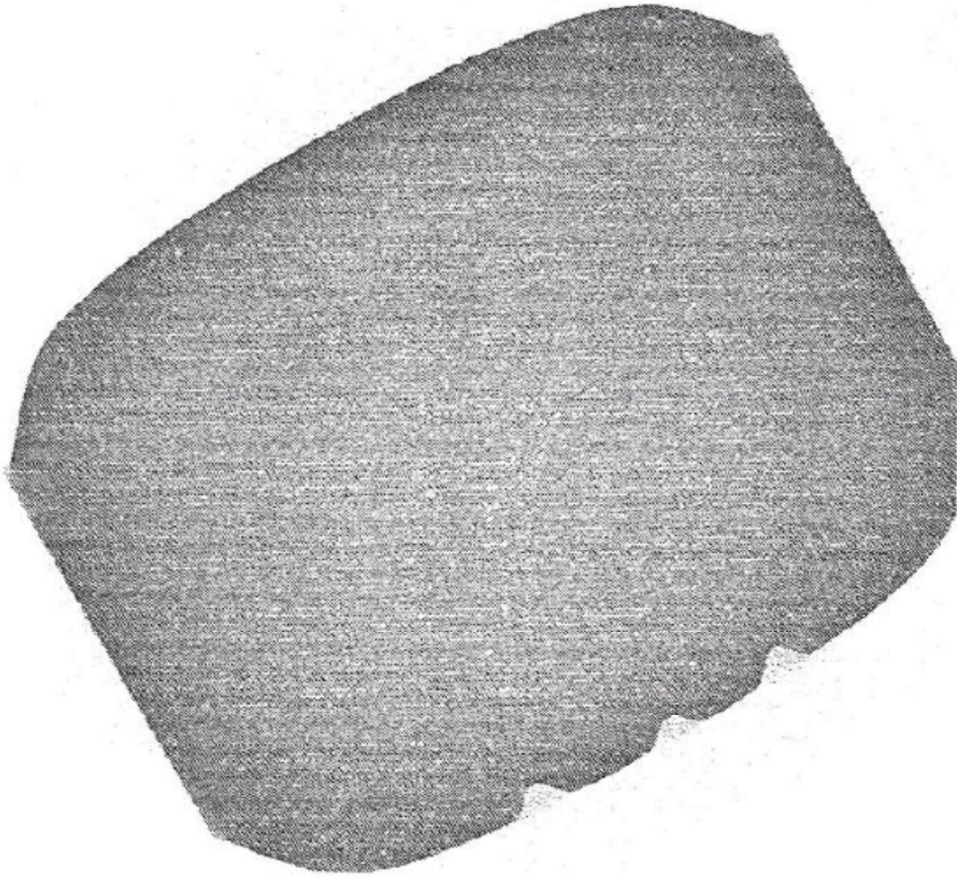


Figura 6B

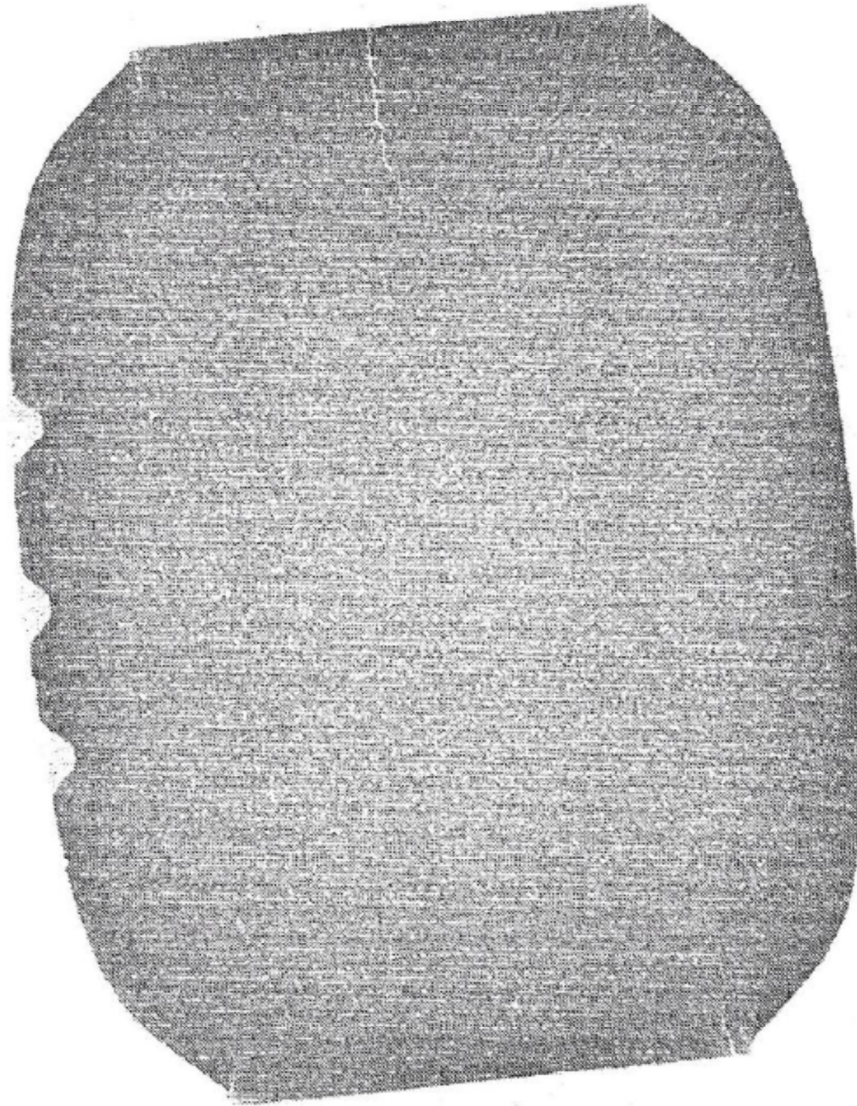


Figura 7A



Figura 7B

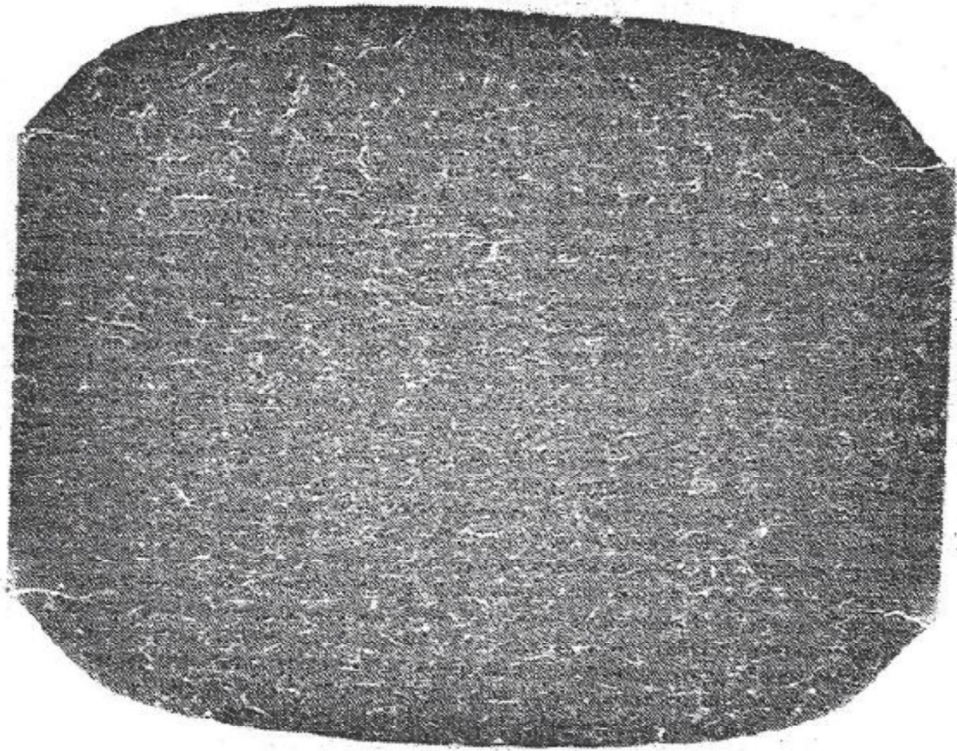


Figura 8A



Figura 8B

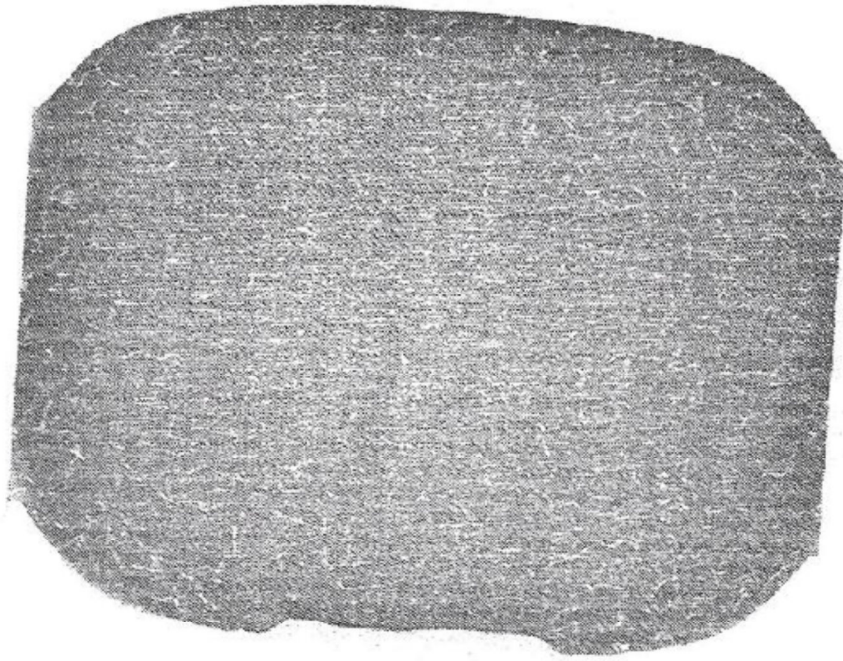


Figura 9