

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 578**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

B29C 47/40 (2006.01)

B29C 47/60 (2006.01)

B29C 47/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2008 PCT/EP2008/060706**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2009 WO09024535**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2008 E 08787236 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2178506**

54 Título: **Preparación de composiciones con antibióticos macrólidos incorporados esencialmente no cristalinos**

30 Prioridad:

17.08.2007 EP 07114569

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

07.06.2017

73 Titular/es:

**ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG
(100.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE**

72 Inventor/es:

**WESTEDT, ULRICH;
ROSENBERG, JÖRG;
KNOBLOCH, MARTIN;
STEIGER, NORBERT y
HACH, HARALD**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 615 578 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 composiciones con antibióticos macrólidos incorporados esencialmente no cristalinos

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas en las que está presente un antibiótico macrólido esencialmente no cristalino.

10 Los antibióticos macrólidos son de importancia en medicina como agentes antimicrobianos contra un amplio espectro de bacterias y micoplasmas gram-positivas. Hasta ahora se han descrito varios antibióticos macrólidos, por ejemplo, eritromicina, oleandomicina, espiramicina, josamicina, roxitromicina, azitromicina, midecamicina y claritromicina, que se utilizan clínicamente, y tilosina, que tiene aplicación en el sector veterinario.

15 El antibiótico macrólido 6-O-metileritromicina A (claritromicina) es de uso particular en el tratamiento de infecciones pediátricas comunes del oído medio y del tracto respiratorio superior.

20 La acción antibacteriana se basa en la inhibición de la síntesis de la proteína intracelular de las bacterias sensibles. El antibiótico se une selectivamente a las subunidades 50S de los ribosomas bacterianos y evita así la translocación de los aminoácidos activados. La claritromicina muestra una alta eficacia in vitro e in vivo tanto contra bacterias de referencia como contra aislados clínicos.

25 Hasta ahora se conocen cinco formas polimórficas (I, II, 0, III, IV) de la claritromicina. Los polimorfos y la preparación de los mismos se describen en las patentes de Estados Unidos 5.858.986, Estados Unidos 5.844.105, Estados Unidos 5.945.405, Estados Unidos 6.627.743, Estados Unidos 6.599.884, Estados Unidos 6.515.116 y Estados Unidos 6.444.796. La modificación II es la forma termodinámicamente más estable en comparación con la forma I y se utiliza a nivel comercial. La modificación 0 es una forma de solvato de la claritromicina. La modificación incluye el solvato de etanol, isopropanol, acetato de isopropilo y tetrahidrofurano. La Forma III es un solvato de acetonitrilo de la claritromicina.

30 La claritromicina amorfa se describe en el documento WO 00/77017 y en Eur. J. Pharm. Sci., 7 (1999), 331-338. Su preparación se consigue tanto mediante secado por pulverización de una solución orgánica que comprende la sustancia activa como por molienda de la sustancia activa.

35 La patente EP 0 852 140 describe un proceso para la conversión en estado amorfo de una sustancia activa cristalina en presencia de un adyuvante que induce el estado amorfo y una sustancia que estabiliza el estado amorfo.

El proceso de granulación para la claritromicina se conoce del documento WO 97/16174. El principio activo se granula en un proceso discontinuo junto con un carbómero con la adición de agua. El proceso comprende una etapa de secado doble.

40 La patente de Estados Unidos 2003/0091627A también es técnica pertinente.

45 Un objeto de la presente invención era hacer disponible un proceso continuo para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden antibióticos macrólidos en el que el antibiótico macrólido está presente en forma esencialmente no cristalina. El proceso debe prescindir esencialmente de los disolventes orgánicos conocidos del estado de la técnica, o debe simplificar el proceso conocido del documento WO 97/16174 acortando los tiempos de procesamiento y reduciendo la cantidad de agua necesaria para la granulación y reduciendo en consecuencia el coste de secado.

50 Se ha encontrado un proceso correspondiente en el que el antibiótico macrólido, un polímero hinchable en agua y un donador de protones se mezclan en una extrusora en presencia de agua y se fuerzan a través de un troquel, con la relación en peso de la suma del antibiótico macrólido, el polímero hinchable en agua y el donador de protones que debe de al menos 1:1.

55 Como extrusora, se pueden utilizar máquinas de un solo tornillo, máquinas de tornillos engranados o incluso extrusoras de múltiples tornillos, en particular extrusoras de doble tornillo, que giran en sentido contrario o en el mismo sentido y, en su caso, equipadas con discos de amasado. Las extrusoras de doble tornillo son particularmente preferidas. A este respecto, la mixtura se mezcla y se densifica por los tornillos en el barril de la extrusora y se transporta por ellos a la salida de la extrusora, donde se fuerza a través de una boquilla.

60 La composición obtenida según el proceso posteriormente se puede someter a una etapa de secado. Para esto son posibles diferentes procesos, tales como, por ejemplo, secado en un armario de secado y liofilización. Después del secado, el extruido se puede procesar adicionalmente para dar cualquier forma de dosificación.

65 En realizaciones preferidas, el antibiótico macrólido comprende del 50 al 80 % en peso de la suma de antibiótico macrólido, polímero hinchable en agua y donador de protones. En particular preferentemente, el antibiótico macrólido comprende del 60 al 80 % en peso de la suma de antibiótico macrólido, polímero hinchable en agua y donador de protones.

El término "esencialmente no cristalino", significa, en el sentido de esta invención, que no está presente en forma cristalina más del 5 %, preferentemente no más de 2 %, del antibiótico macrólido. Las composiciones que están libres de sustancia activa cristalina son particularmente preferidas. Por lo tanto, el antibiótico macrólido puede estar presente en la composición distribuida en forma dispersa molecular o puede comprender aglomerados amorfos dispersos homogéneamente en la matriz polimérica, el tamaño de dichos aglomerados que cae preferentemente en el intervalo inferior a o igual a 1 μm .

El término "antibiótico macrólido" ha de entenderse que significa compuestos de acuerdo con la invención que comprenden un anillo de lactona con 14-16 miembros en el anillo a los que están unidos dos moléculas de azúcar a través de enlaces de oxígeno. En el presente documento a modo de ejemplo pueden considerarse la azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, fluritromicina, josamicina, kitasamicina, midecamicina, miocamicina, oleandomicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina y tilosina o mezclas de las mismas. Son preferidas la claritromicina, roxitromicina, eritromicina y azitromicina, y la claritromicina es particularmente preferida.

El polímero hinchable en agua preferentemente es un polímero reticulado. Son particularmente preferidos la polivinilpirrolidona reticulada (por ejemplo, Kollidon CL, BASF), la carboximetilcelulosa sódica reticulada (por ejemplo, AcDiSol, FMC) y el ácido poliacrílico reticulado (por ejemplo, Carbopol, Noveon). También se pueden utilizar mezclas de los polímeros mencionados anteriormente. El polímero hinchable en agua preferentemente tiene una capacidad de absorción de agua de al menos 3,5 g de agua por gramo de polímero. Capacidad de absorción de agua en el sentido de la invención indica la cantidad máxima de agua que el polímero es capaz de unir tan firmemente que no se puede separar del polímero incluso por centrifugación. La capacidad de absorción de agua se determina mediante la adición de 40 ml de agua desionizada (pH 7) a 2 g de polímero en un tubo de centrifuga de 100 ml y a continuación agitando vigorosamente el tubo de centrifuga durante el tiempo suficiente para que se forme una suspensión. La agitación se repite después de 5 y 10 minutos. Posteriormente, el tubo de centrifuga se centrifuga a 2000 rpm durante 15 minutos. Después de decantar el líquido sobrenadante del tubo de centrifuga, el residuo restante se pesa. La relación en peso del polímero después de la hidratación realizada hasta el peso inicial posteriormente hace que sea posible determinar la capacidad de absorción de agua del polímero respectivo.

En el proceso de acuerdo con la invención se utiliza al menos un donador de protones. Los donadores de protones útiles se seleccionan entre compuestos que tienen un valor de pKa inferior a 10, preferentemente inferior a 7. El polímero hinchable en agua puede funcionar de por sí como donador de protones si comprende grupos ácidos, tales como grupos carboxilo y/o sulfonilo, como es el caso con los ácidos poliacrílicos reticulados. Cuando se utilizan polímeros hinchables en agua neutros, es necesaria la adición de una fuente de protones adicional. A este respecto, son preferidos los ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos y/o ácidos sulfónicos. El ácido láctico, ácido glicólico y ácido cítrico son ácidos particularmente adecuados, siendo particularmente preferido el ácido láctico. La relación molar de ácido a la sustancia activa generalmente se encuentra entre 0,9:1 y 1,5:1, preferentemente a aproximadamente 1:1. Con un contenido en ácido inferior, en las condiciones de procesamiento, no es posible incluir la sustancia activa en la matriz polimérica en un grado suficiente en forma de dispersión molecular o amorfa. Un contenido de ácido más elevado es menos atractivo por un aumento de los productos de descomposición.

Asimismo, de acuerdo con el proceso, es necesaria la adición de agua. La relación en peso de sustancia activa, polímero y ácido a agua es de 1:1 a 2,7:1. Sin adición de agua, la sustancia activa se recupera distribuida en forma cristalina en el polímero (o sería necesario seleccionar temperaturas de extrusión mucho más altas, que, sin embargo, resulta en una proporción considerable de productos de descomposición con la sustancia activa).

Puesto que la presencia tanto de agua como de ácido son esenciales para que el antibiótico macrólido se incluya en la matriz de polímero en forma de dispersión molecular o amorfa, se supone que, al protonar la sustancia activa, su solubilidad en agua aumenta y la sustancia activa disuelta se difunde en el polímero hinchable en agua. Esta hipótesis está respaldada porque el uso de polímeros no hinchables, tales como están representados por los intercambiadores de cationes Amberlite IR 120 y Dowex 50WX8, junto con agua y sustancia activa cristalina, después de la extrusión muestra una morfología sin cambios con respecto a la sustancia activa cristalina usada.

El tiempo de residencia del material en la extrusora es, preferentemente, inferior a 5 minutos, en particular inferior a 3 minutos. Las temperaturas de extrusión generalmente se encuentran entre 40 y 80 $^{\circ}\text{C}$.

La temperatura de extrusión preferentemente es de al menos 40 $^{\circ}\text{C}$ si la relación en peso de la suma del antibiótico macrólido, polímero hinchable en agua y, si procede, donador de protones al agua es de 1,5:1 hasta inferior a 1,9:1. Si la relación en peso es de 1,9:1 o superior, la temperatura de extrusión preferentemente es de al menos 50 $^{\circ}\text{C}$.

La carga de la extrusora se lleva a cabo continuamente de manera convencional. La mezcla en polvo de forma preferente se introduce libremente, por ejemplo, a través de un alimentador de peso diferencial.

En la extrusora se pueden distinguir diferentes zonas. En la zona de alimentación/transporte, el material se introduce y se transporta esencialmente sin cambios en forma de polvo/gránulos usando elementos de transporte de la extrusora. En la zona de mezcla, el material se homogeneiza; con esta mezcla se utilizan bloques de amasado, elementos con rosca a la izquierda y de mezcla o también combinaciones de los pasos de rosca mencionados.

Después de esto opcionalmente sigue una zona de desvolatilización, en la que se aplica un vacío de 10 a 600 mbar (1 a 60 kPa) (presión absoluta). La cantidad de material en el canal del tornillo es mayor en la zona de compresión y medición, que se consigue usando elementos con un grado de inclinación creciente, y el material se comprime finalmente a través del troquel.

5 La adición del agua puede tener lugar al menos parcialmente en una mezcla en polvo de los antibióticos macrólidos y polímero hinchable en agua y, en su caso, donador de protones antes de introducir a la extrusora. Sin embargo, también es posible incorporar el agua en la mezcla al menos parcialmente dentro de la extrusora, preferentemente en la zona de transporte o de mezcla. A este respecto, es aconsejable que la adición del agua se lleve a cabo
10 utilizando una bomba dosificadora. Opcionalmente, la fuente de protones se puede incorporar disuelta en el agua para la mezcla.

En una realización preferida, el agua añadida se elimina al menos parcialmente y preferentemente se elimina en gran medida por la aplicación de vacío a una unidad de desvolatilización situada entre la zona de mezcla y la zona
15 de compresión. De manera aconsejable se aplica un vacío de 10 a 600 mbar (1 a 60 kPa), preferentemente de 30 a 200 mbar (3 a 20 kPa), en particular preferentemente de 50 a 150 mbar (5 a 15 kPa). Con esta acción de procesamiento, se puede reducir el tiempo necesario para el secado del producto extruido o posiblemente esto hace que la etapa de secado sea totalmente superflua. El secado se lleva a cabo en el armario de secado o a vacío hasta un peso constante, es decir, hasta que el contenido de agua residual en el producto extruido sea inferior al 2 %.

20 Después de la etapa de secado, la composición obtenida se puede procesar adicionalmente para dar formas de dosificación diferentes. El término "formas de dosificación" se entiende que significa todas las formas que son adecuadas para su uso como medicamentos, en particular para la administración oral, y pienso animal. Estos incluyen, por ejemplo, comprimidos de cualquier forma, bolitas o gránulos. Estos incluyen, además, formas tales como películas, implantes y supositorios.
25

Las composiciones posteriormente también se pueden moler para dar un polvo y a continuación se pueden comprimir de manera convencional para dar comprimidos. A este respecto, se pueden utilizar conjuntamente adyuvantes de formación de comprimidos, tales como sílice coloidal, hidrógeno fosfato de calcio, lactosa, celulosa
30 microcristalina, almidón o estearato de magnesio.

En particular, los polvos y gránulos, debido a la ausencia de cristalinidad de la sustancia activa, no presentan, durante la formación de comprimidos, la tendencia a la adhesión al punzón de formación de comprimidos observable
35 con antibióticos macrólidos y, en particular, con claritromicina y simplifican considerablemente el proceso de formación de comprimidos para los antibióticos macrólidos.

Debido a la ausencia de cristalinidad de la sustancia activa, las composiciones presentan un aumento de la biodisponibilidad junto con una buena estabilidad en almacenamiento.

40 La invención se ilustra en mayor profundidad a partir de las figuras y con los siguientes ejemplos. Los diagramas de difracción de rayos X se registraron con un difractómetro D-5005 de Siemens, Alemania, con un tipo de fuente de radiación KFL Cu 2K.

Ejemplo 1:

45 Una mezcla en polvo del 69 % en peso de claritromicina y el 20 % en peso de croscarmelosa sódica (AcDiSol, Tipo A, FMC Corp., Newark, EE. UU.) se procesa con un rendimiento de 180 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 50 °C para dar un material homogéneo. Una solución de ácido láctico al 10 % se dosificó en el material dentro la extrusora a 224 g/h, que
50 corresponde al 11 % en peso de ácido láctico en el material extruido seco. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad del tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. No se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

55 La Figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

Ejemplo 2:

60 Una mezcla en polvo del 65 % en peso de claritromicina y el 27 % en peso de croscarmelosa sódica (AcDiSol, Tipo A, FMC Corp., Newark, EE. UU.) se procesa con un rendimiento de 184 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 50 °C para dar un material homogéneo. Una solución de ácido láctico al 16 % se dosificó en el material dentro la extrusora a 96 g/h, que
65 corresponde al 8 % en peso de ácido láctico en el material extruido seco. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. No se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 2 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

Ejemplo 3:

- 5 Una mezcla en polvo del 69 % en peso de claritromicina y el 20 % en peso de crospovidona (Kollidon CL M, BASF, Ludwigshafen, Alemania) se procesa con un rendimiento de 180 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 50 °C para dar un material homogéneo. Una solución de ácido láctico al 10 % se dosificó en el material dentro la extrusora a 224 g/h, que corresponde al 11 % en peso de ácido láctico en el material extruido seco. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-10
50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante al menos 25 minutos. No se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 3 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

15 Ejemplo 4:

- Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 37 % en peso de Carbopol 974P NF se procesó con un rendimiento de 588 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 50 °C para dar un material homogéneo. Se dosificaron 156 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante al menos 25 minutos. No se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 4 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

25 Ejemplo 5:

- Una mezcla en polvo del 70 % en peso de claritromicina y el 30 % en peso de Carbopol 974P NF se procesó con un rendimiento de 342 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 22 °C. Se dosificaron 160 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 80-100 Nm a una velocidad de tornillo de 20. Se obtuvieron gránulos húmedos sueltos blancos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante al menos 25 minutos. No se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

35 La Figura 5 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

Ejemplo 6:

- Una mezcla en polvo del 80 % en peso de claritromicina y el 20 % en peso de Carbopol 974P NF se procesó con un rendimiento de 180 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 50 °C. Se dosificaron 90 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 20-40 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos sueltos blancos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante al menos 25 minutos. No se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 6 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

Ejemplo comparativo 7:

- 50 Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 37 % en peso de Amberlite IR 120 se procesó con un rendimiento de 180 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de 50 °C para dar un material homogéneo. Se dosificaron 180 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos no sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. Se
55 pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 7 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

Ejemplo comparativo 8:

- 60 Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 37 % en peso de Dowex 50WX8 se procesó con un rendimiento de 180 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de 50 °C para dar un material homogéneo. Se dosificaron 180 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se
65 obtuvieron gránulos húmedos no sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. Se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 8 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

Ejemplo comparativo 9:

- 5 Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 37 % en peso de Eudragit L100-55 (Röhm) se procesó con un rendimiento de 180 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de 50 °C para dar un material homogéneo. Se dosificaron 180 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos no sueltos adhesivos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. Se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 9 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

Ejemplo comparativo 10:

- 15 Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 37 % en peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa HPMCP (Shin-Etsu) se procesó con un rendimiento de 180 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de 50 °C para dar un material homogéneo. Se dosificaron 180 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos no sueltos adhesivos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. Se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 10 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

25 Ejemplo comparativo 11:

- Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 37 % en peso de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa HPMCAS (Shin-Etsu) se procesó con un rendimiento de 180 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de 50 °C para dar un material homogéneo. Se dosificaron 180 g/h de agua en el material. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos no sueltos ligeramente adhesivos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. Se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 11 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

35 Ejemplo comparativo 12:

- Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 29,3 % en peso de alginato de sodio LF 240 D se procesó con un rendimiento de 184 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 50 °C para dar un material homogéneo. Una solución de ácido láctico al 16 % se dosificó en el material dentro la extrusora a 96 g/h, que corresponde al 8 % en peso de ácido láctico en el material extruido seco. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos no sueltos ligeramente adhesivos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. Se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 12 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

Ejemplo comparativo 13:

- 50 Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 29,3 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa Methocel K100 (Aqualon) se procesó con un rendimiento de 184 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 50 °C para dar un material homogéneo. Una solución de ácido láctico al 16 % se dosificó en el material dentro la extrusora a 96 g/h, que corresponde al 8 % en peso de ácido láctico en el material extruido seco. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos no sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. Se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 13 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

60 Ejemplo comparativo 14:

- Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 29,3 % en peso de almidón de maíz se procesó con un rendimiento de 184 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 50 °C para dar un material homogéneo. Una solución de ácido láctico al 16 % se dosificó en el material dentro la extrusora a 96 g/h, que corresponde al 8 % en peso de ácido láctico en el material extruido seco. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se

obtuvieron gránulos húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. Se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

La Figura 14 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

5

Influencia de la temperatura de reacción

Ejemplo comparativo 15:

10 Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 37 % en peso de Carbopol 974P NF se procesó con un rendimiento de 254 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 22 °C para dar un material homogéneo. Se dosificaron 164 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 25 Nm a una velocidad de tornillo de 20. Se obtuvieron gránulos húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. Se detectaron pequeñas cantidades de sustancia activa cristalina en el producto.

15

La Figura 15a muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

La Figura 15b muestra un recorte parcial del diagrama de difracción de rayos X de la Figura 15a aumentada.

20

Ejemplo 16:

25 Una mezcla en polvo del 63 % en peso de claritromicina y el 37 % en peso de Carbopol 974P NF se procesó con un rendimiento de 254 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 70 °C para dar un material homogéneo. Se dosificaron 164 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 100 Nm a una velocidad de tornillo de 30. Se obtuvieron gránulos húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante al menos 25 minutos. No se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

30

La Figura 16 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

Influencia del contenido de agua

Ejemplo 17:

35

40 Una mezcla en polvo del 80 % en peso de claritromicina y el 20 % en peso de Carbopol 974P NF se procesó con un rendimiento de 150 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 22 °C para dar un material homogéneo. Se dosificaron 150 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se llevó a cabo con un par de torsión de 1-9 Nm a una velocidad de tornillo de 20. Se obtuvieron gránulos muy húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante al menos 25 minutos. No se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

40

La Figura 17 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

45 Ejemplo comparativo 18:

50 Una mezcla en polvo del 80 % en peso de claritromicina y el 20 % en peso de Carbopol 974P NF se procesó con un rendimiento de 300 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de extrusión de 22 °C para dar un material homogéneo. Se dosificaron 150 g/h de agua en el material dentro la extrusora. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 20-40 Nm a una velocidad de tornillo de 20. Se obtuvieron gránulos muy húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante al menos 25 minutos. Se pudo detectar sustancia activa cristalina en el producto.

50

La Figura 18a muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

55

La Figura 18b muestra un recorte parcial del diagrama de difracción de rayos X de la Figura 18a aumentada.

Variación en la cantidad de ácido

60 Ejemplo 19:

65 Una mezcla en polvo de la claritromicina y croscarmelosa sódica (AcDiSol, Tipo A, FMC Corp., Newark, EE. UU.) en una relación de 2,27:1 se procesó con un rendimiento de 184 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de 50 °C para dar un material homogéneo. Con el fin de lograr, con una relación de sólido a líquido de 2:1, un contenido final del 0, 0,77, 7,7 y 9,2 % en peso de ácido láctico en el material seco extruido, se dosificaron a la extrusora 92 g/h de agua o en cada caso 92 g/h de una solución de

ácido láctico al 1,54 %, 15,4 % y 18,4 %. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. En cada caso, se obtuvieron gránulos húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. A este respecto, se puede detectar una reducción en la cristalinidad de la sustancia activa en el producto con el aumento de la proporción de ácido en la mezcla.

5

La Figura 19 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

Ejemplo 20:

10 Una mezcla en polvo de claritromicina y crospovidona (tipo Kollidon CL M, BASF) en una relación de 2,27:1 se procesó con un rendimiento de 184 g/h en una extrusora de doble tornillo (Haake Rheomex PTW 16 de Thermo Electron) a una temperatura de 50 °C para dar un material homogéneo. Con el fin de lograr, con una relación de sólido a líquido de 2:1, un contenido final del 0, 0,77, 7,7 y 9,2 % en peso de ácido láctico en el material seco extruido, se dosificaron a la extrusora 92 g/h de agua o en cada caso 92 g/h de una solución de ácido láctico al

15 1,54 %, 15,4 % y 18,4 %. La extrusión se lleva a cabo con un par de torsión de 30-50 Nm a una velocidad de tornillo de 30. En cada caso, se obtuvieron gránulos húmedos pero sueltos y se secaron en un secador de aire caliente a 50 °C durante 25 minutos. A este respecto, se puede detectar una reducción en la cristalinidad de la sustancia activa en el producto con el aumento de la proporción de ácido en la mezcla.

20 La Figura 20 muestra el diagrama de difracción de rayos X del producto obtenido.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de un antibiótico macrólido en forma esencialmente no cristalina, en la que el antibiótico macrólido, un polímero hinchable en agua y un donador de protones se mezclan en una extrusora en presencia de agua y se fuerzan a través de un troquel, con la relación en peso de la suma de antibiótico macrólido, polímero hinchable en agua y donador de protones al agua que es de al menos 1:1.
- 10 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, el antibiótico macrólido que comprende del 50 al 80 % en peso de la suma de antibiótico macrólido, polímero hinchable en agua y donador de protones.
3. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, el antibiótico macrólido que está presente distribuido en forma de dispersión molecular en la composición obtenida.
- 15 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, el antibiótico macrólido que está presente en forma amorfa en la composición obtenida.
- 20 5. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, el antibiótico macrólido que se selecciona entre claritromicina, roxitromicina, eritromicina y azitromicina.
6. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, el polímero hinchable en agua que es un polímero reticulado.
- 25 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, el polímero hinchable en agua que tiene una capacidad de absorción de agua de al menos 3,5 g de agua/g de polímero.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, el polímero hinchable en agua que se selecciona entre polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada y ácido poliacrílico reticulado.
- 30 9. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, el donador de protones que es un ácido orgánico.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, el ácido orgánico que se selecciona entre ácido láctico, ácido glicólico o ácido cítrico.
- 35 11. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, la relación en peso de la suma de antibiótico macrólido, polímero hinchable en agua y donador de protones a agua que es de 1:1 a 2,7:1.
- 40 12. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, la adición del agua a una mezcla de polvo de antibiótico macrólido, polímero hinchable en agua y, si procede, donador de protones que tiene lugar antes de la introducción de la mezcla a la extrusora.
13. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, la mezcla que se extruye entre 40 y 80 °C.
- 45 14. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla se somete a un vacío antes del troquel con el fin de eliminar al menos parcialmente el agua.
- 50 15. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, la temperatura de extrusión que es de al menos 40 °C si la relación en peso de la suma de antibiótico macrólido, polímero hinchable en agua y, si procede, donador de protones al agua es de 1,5:1 hasta inferior a 1,9:1 y la temperatura de extrusión que es de al menos 50 °C si la relación en peso es 1,9:1 o superior.

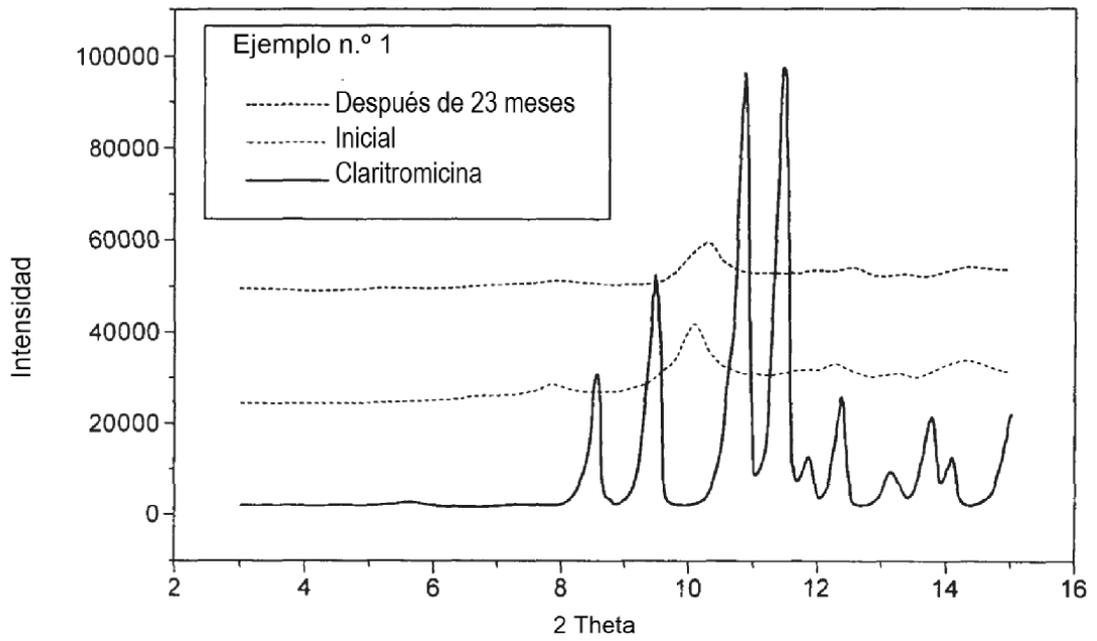


FIG. 1

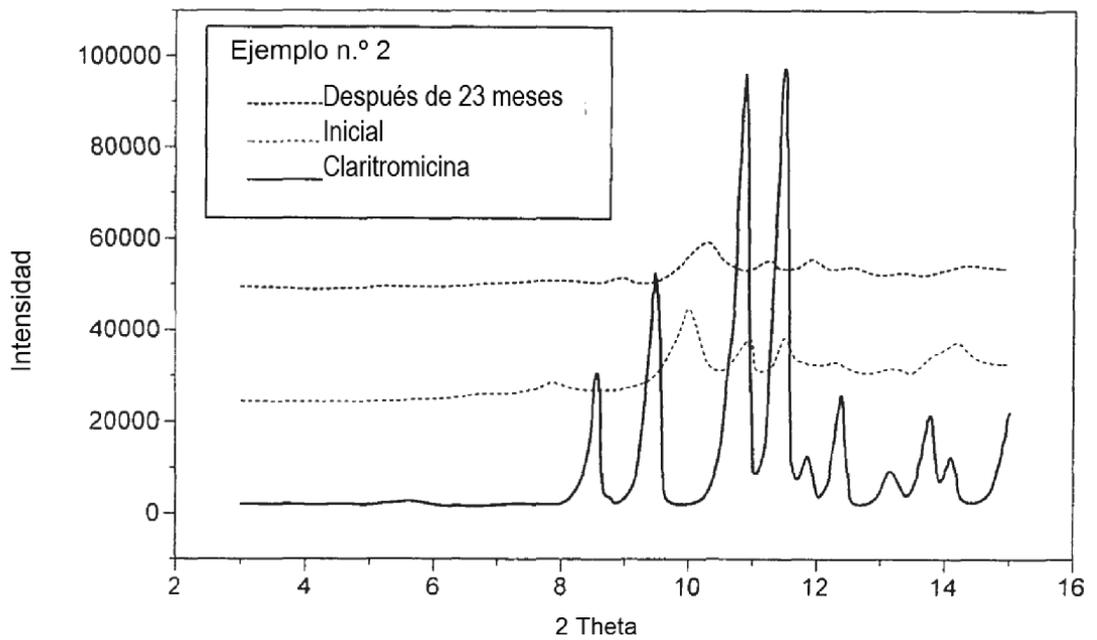


FIG. 2

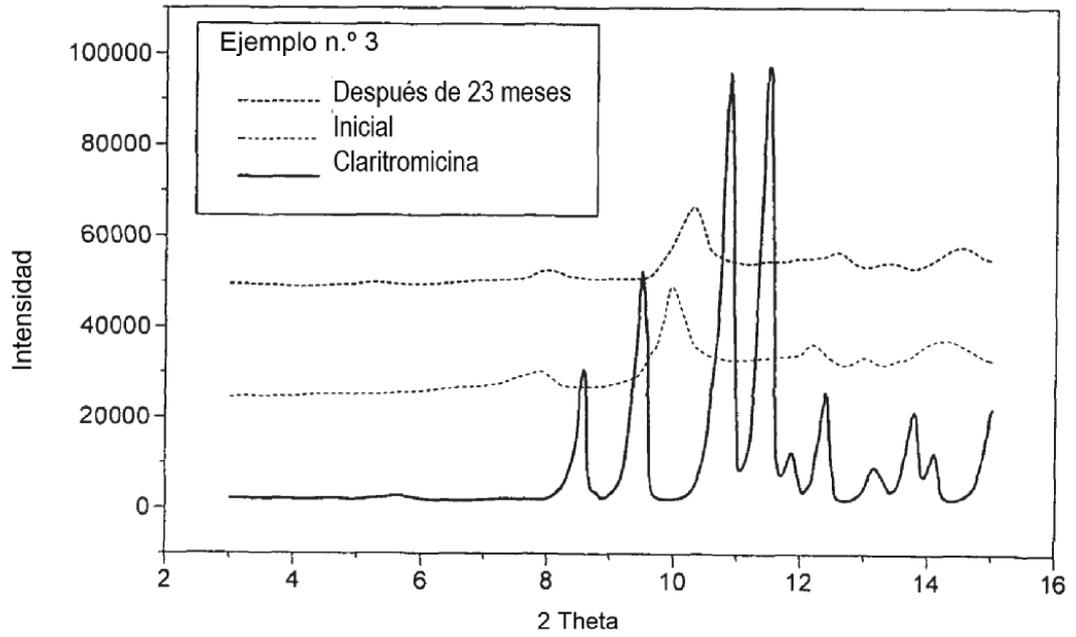


FIG. 3

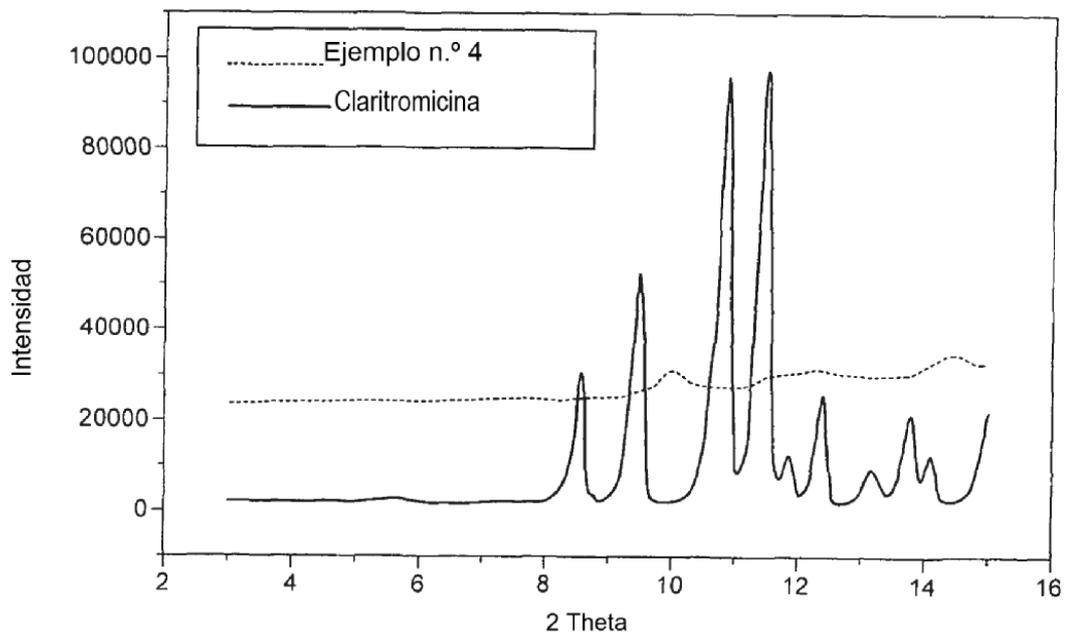


FIG. 4

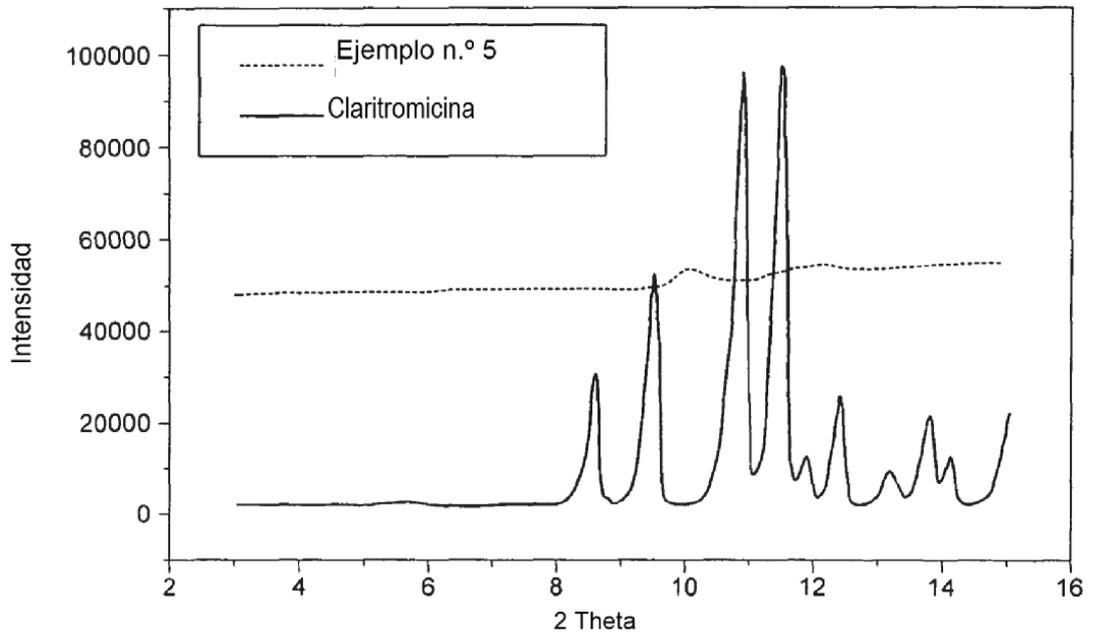


FIG. 5

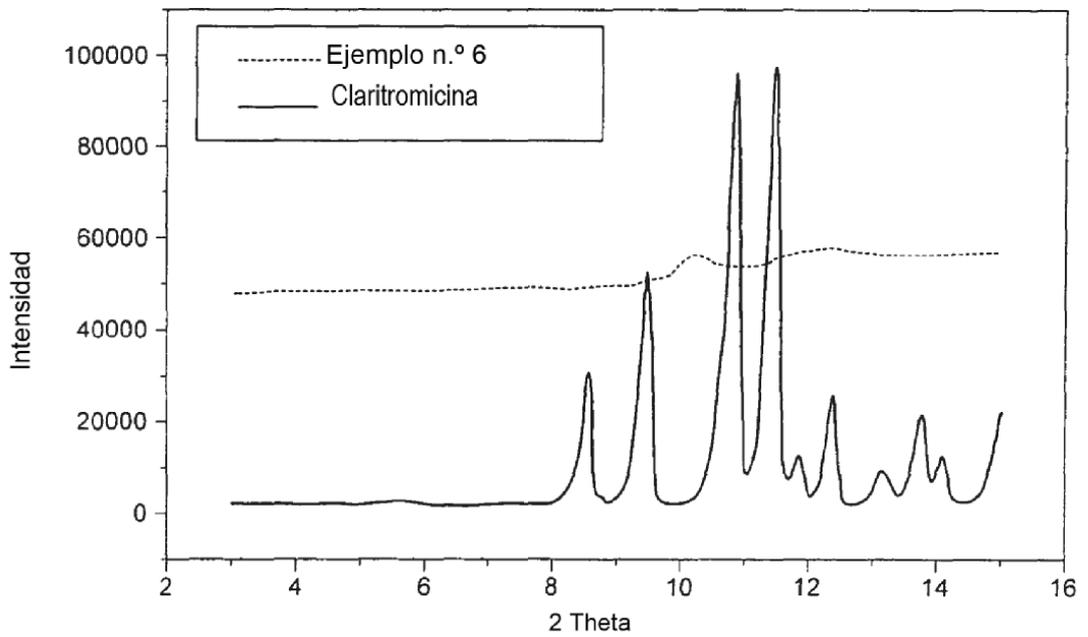


FIG. 6

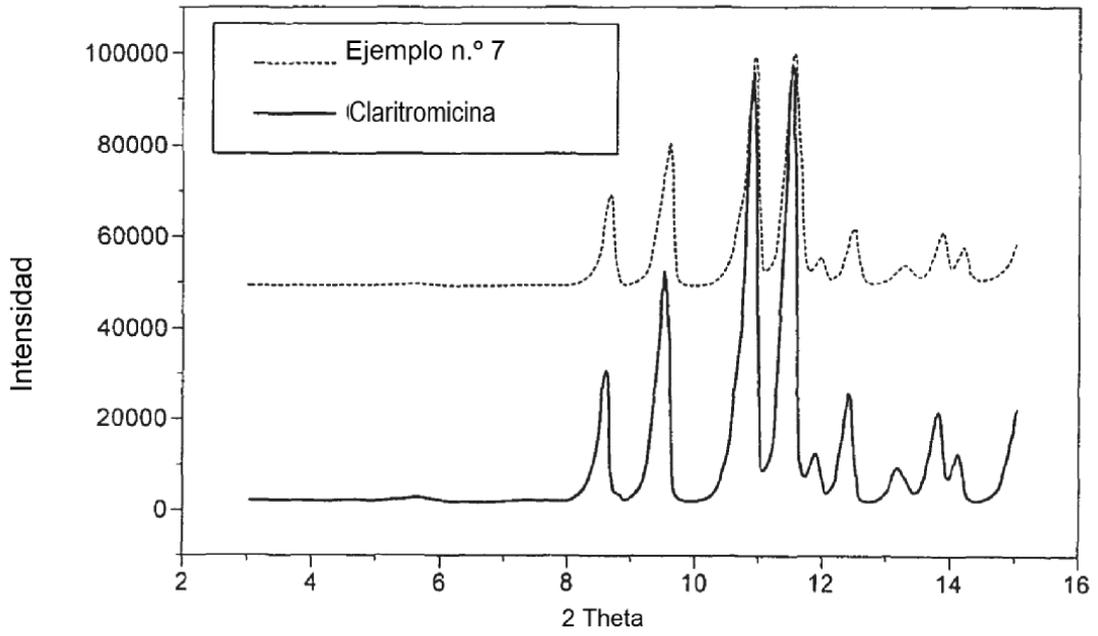


FIG. 7

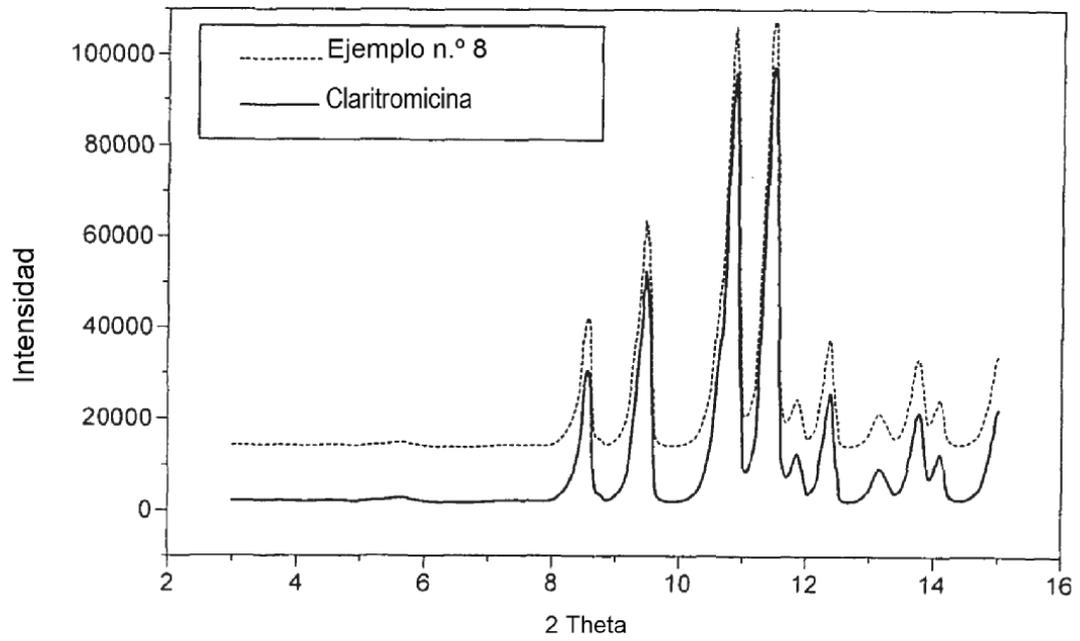


FIG. 8

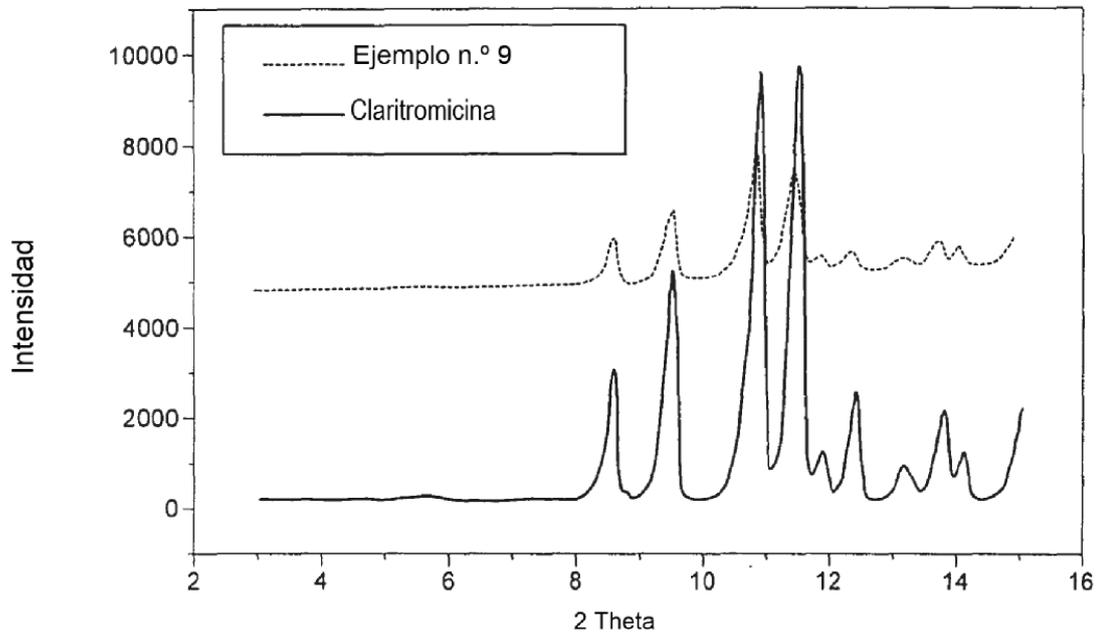


FIG. 9

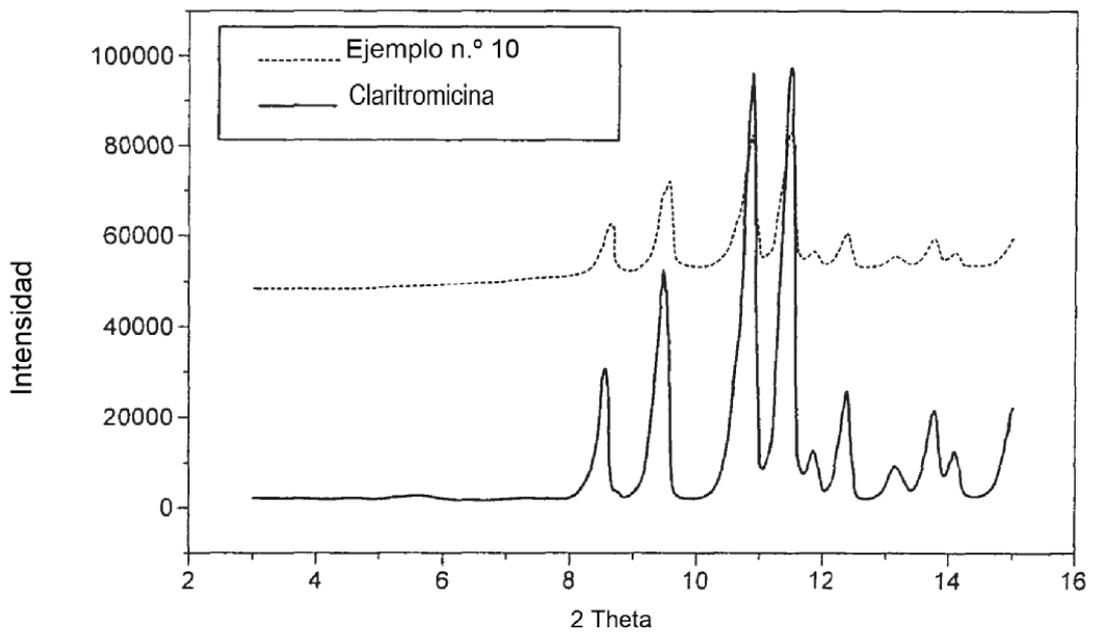


FIG. 10

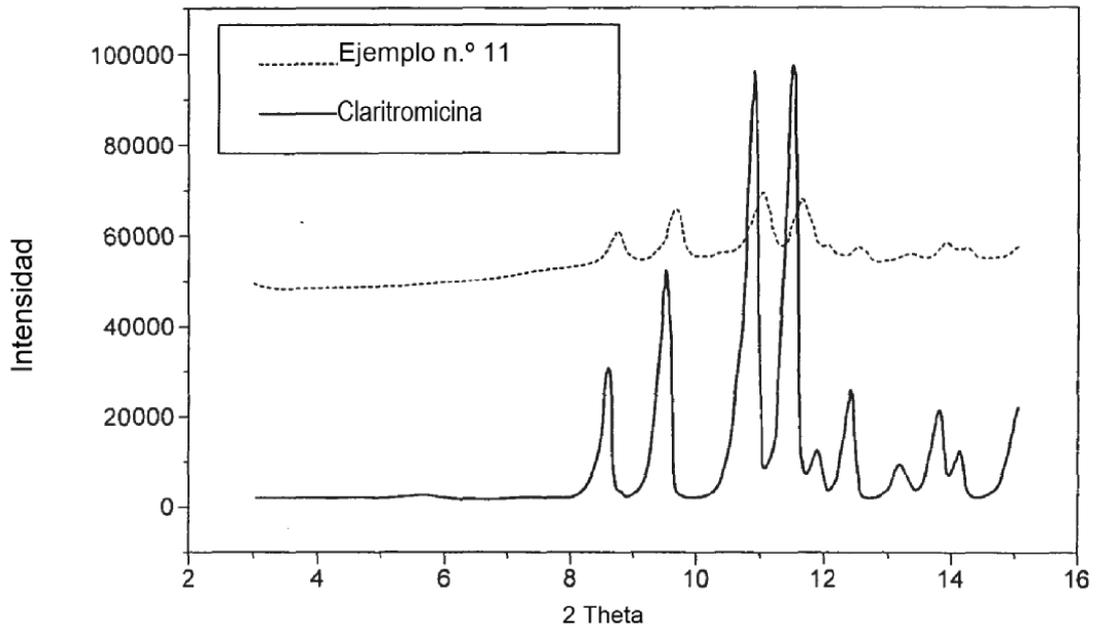


FIG. 11

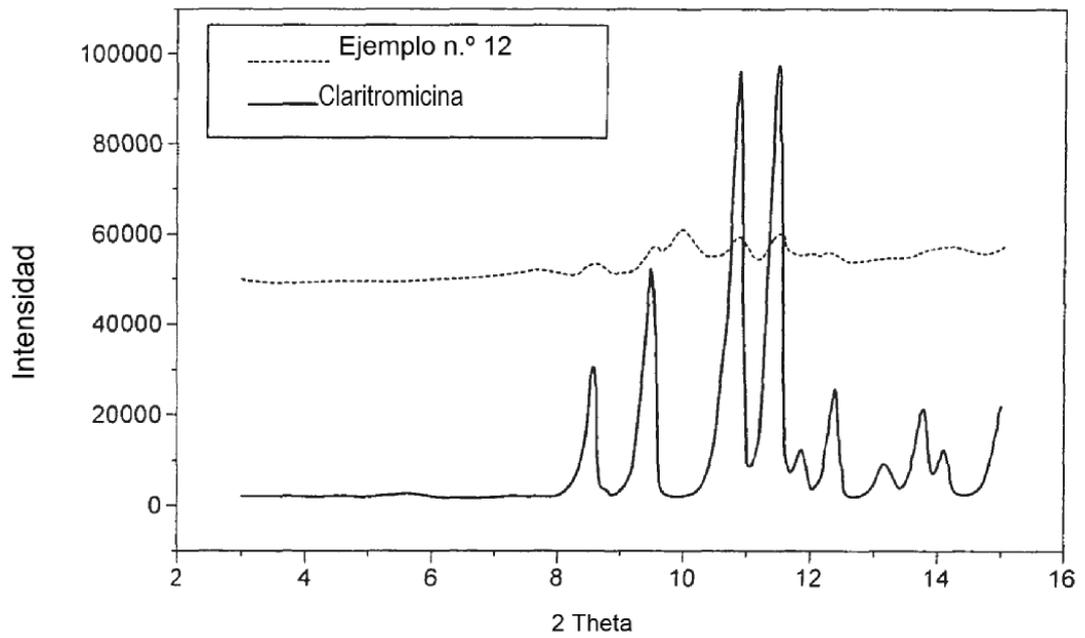


FIG. 12

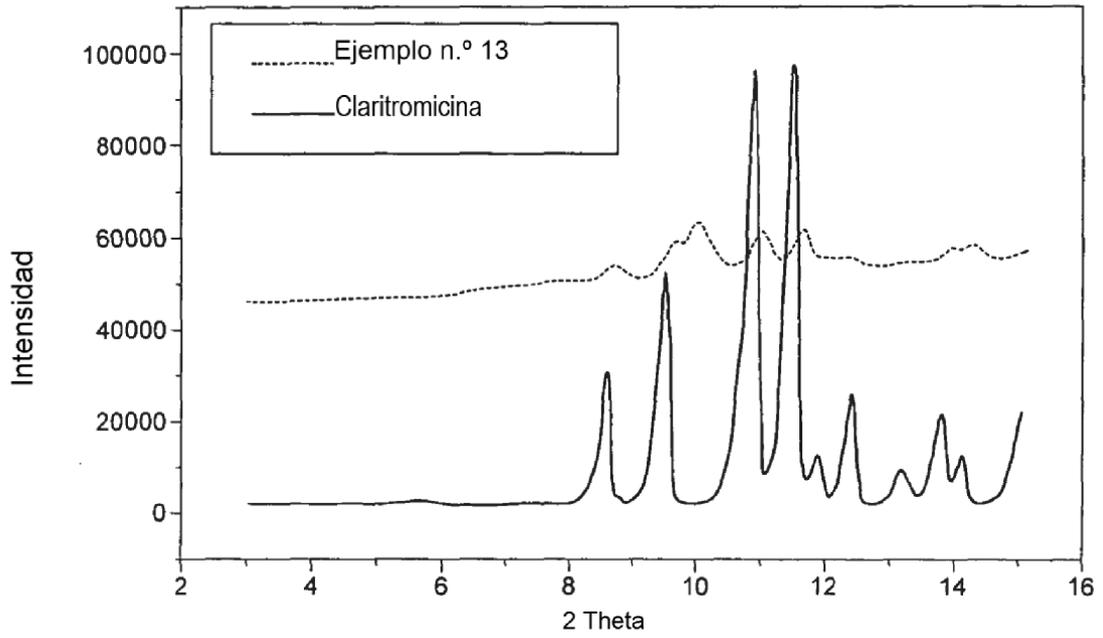


FIG. 13

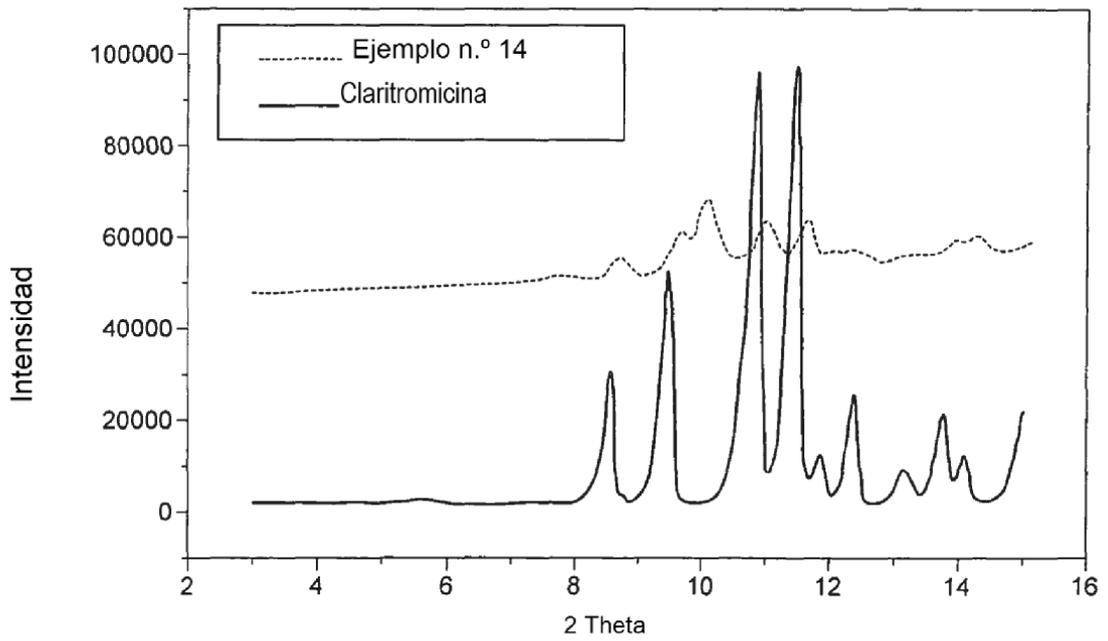


FIG. 14

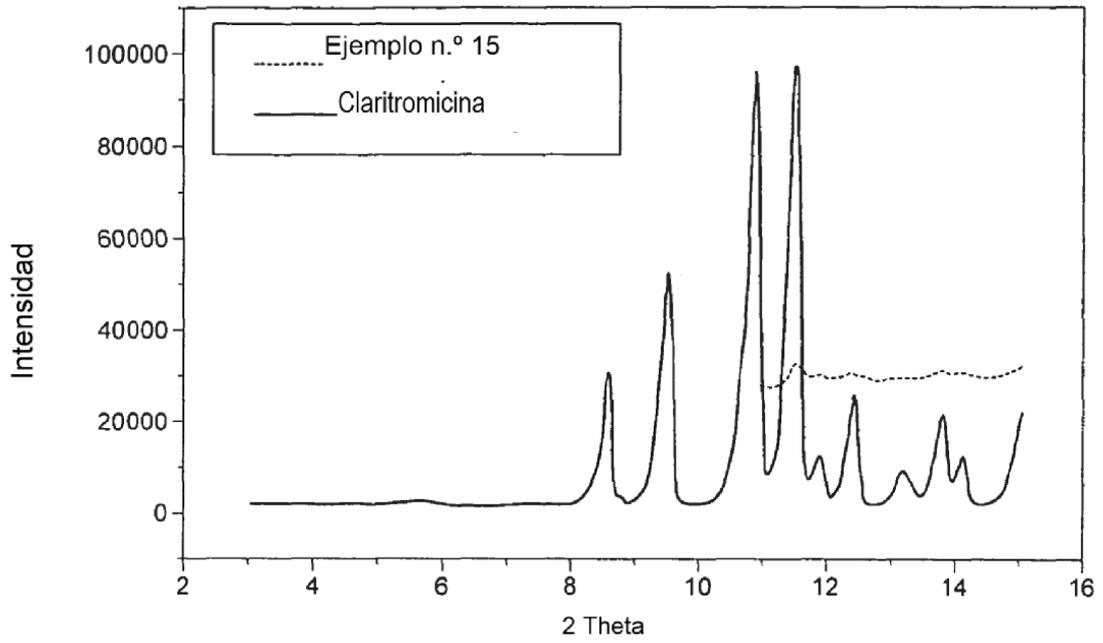


FIG. 15A

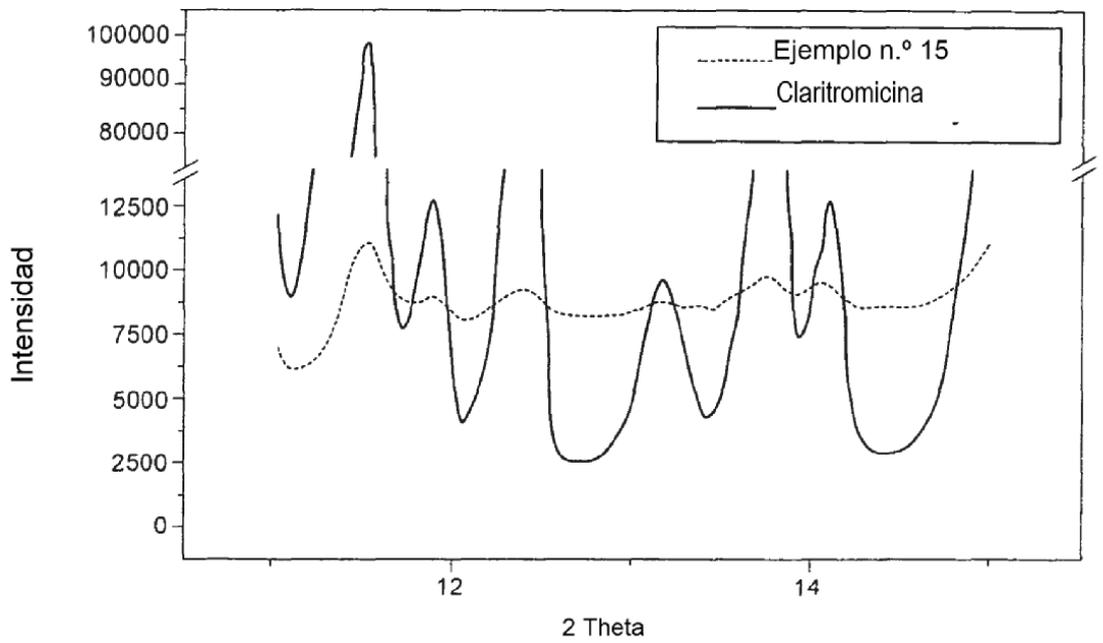


FIG. 15B

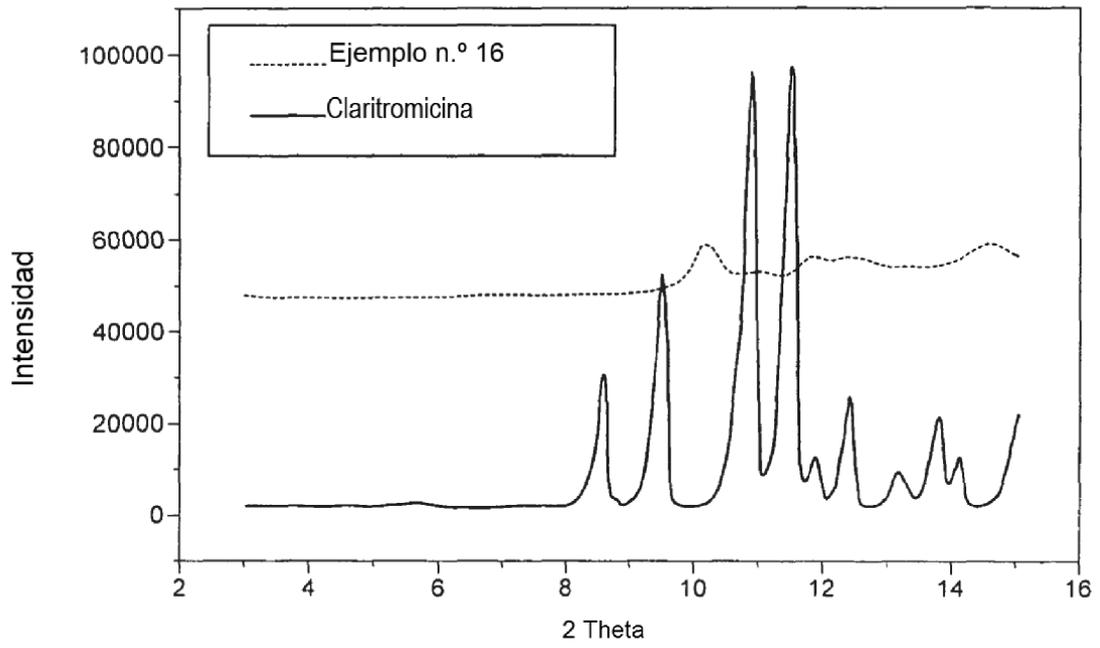


FIG. 16

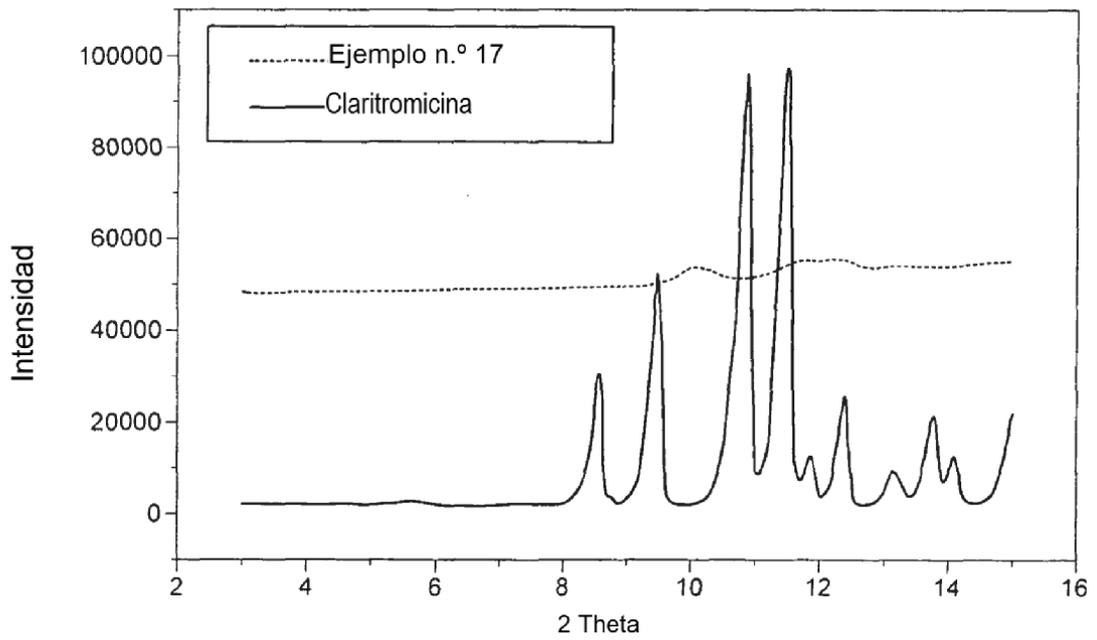


FIG. 17

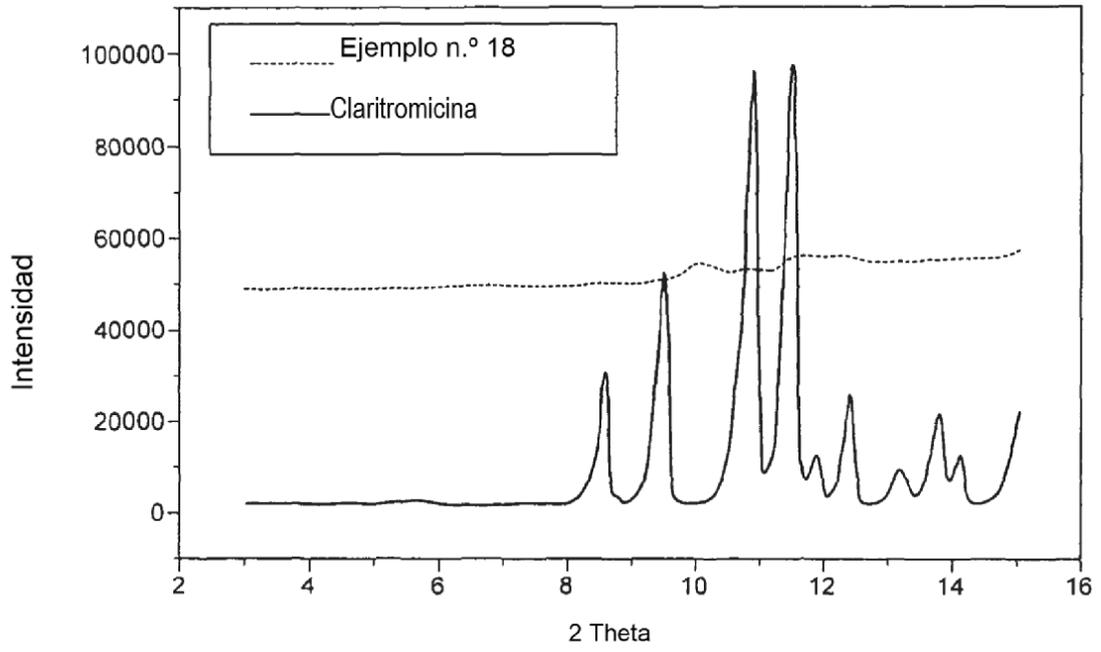


FIG. 18A

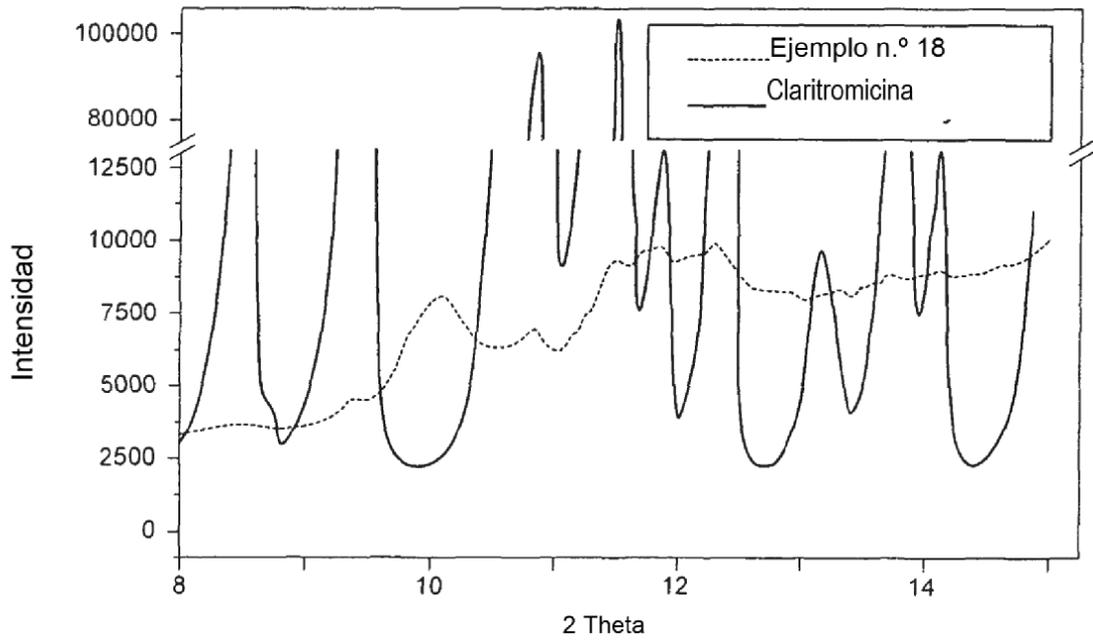


FIG. 18B

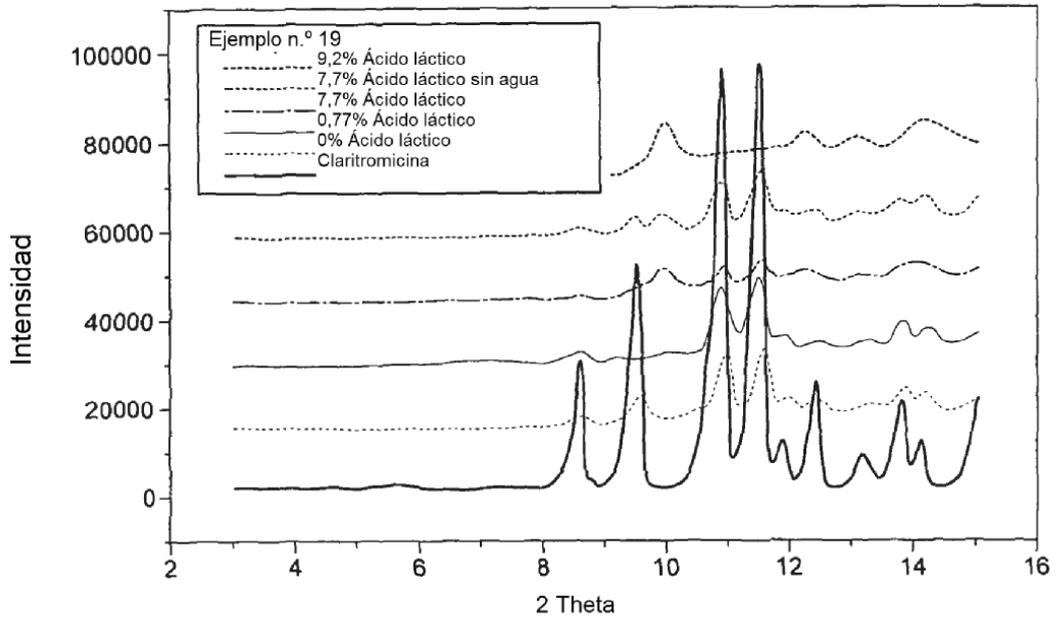


FIG. 19

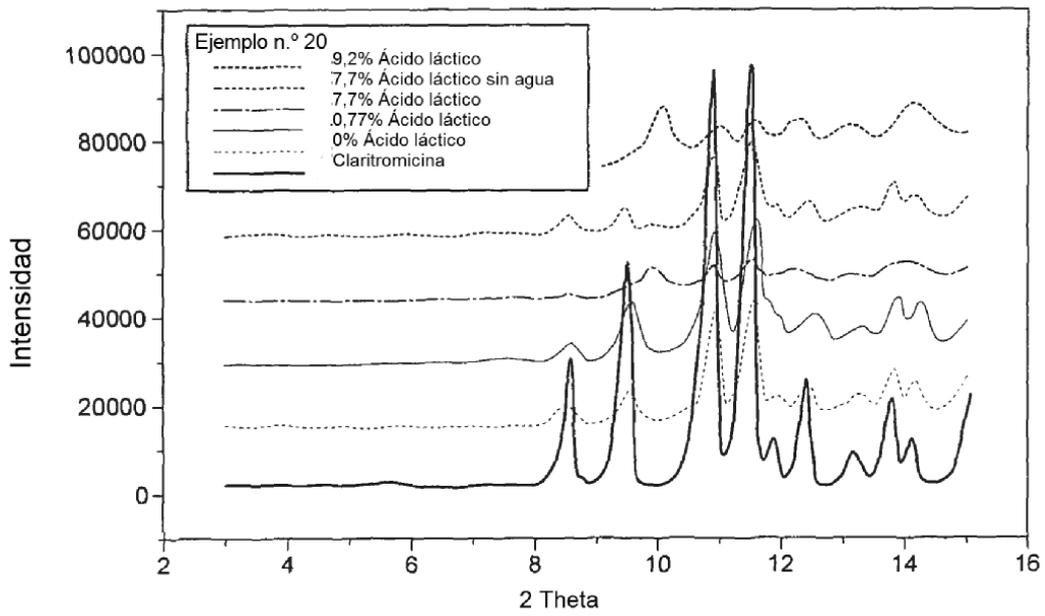


FIG. 20