

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 075**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2009 PCT/EP2009/058187**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2010 WO10000740**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2009 E 09772440 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2303242**

54 Título: **Forma galénica farmacéutica que comprende una composición portadora polimérica**

30 Prioridad:

30.06.2008 EP 08159367

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

07.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIEPOLD, BERND;
BREITENBACH, JÖRG;
MÄGERLEIN, MARKUS;
PACKHÄUSER, CLAUDIA y
KESSLER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 699 075 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

Forma galénica farmacéutica que comprende una composición portadora polimérica

5 La presente invención se refiere a una forma galénica farmacéutica, en particular una forma galénica para la administración oral, que comprende un producto en dispersión sólida de un principio activo dispersado en una composición portadora polimérica y un método para preparar la forma galénica.

10 Una medida de la utilidad potencial de una forma galénica oral de un principio farmacéutico activo (también denominado "fármaco") es la biodisponibilidad observada después de la administración oral de la forma galénica. Varios factores pueden afectar la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral. Estos factores incluyen la solubilidad acuosa, absorción del fármaco a lo largo del tubo gastrointestinal, concentración de la dosificación y efecto de primer paso. De estos factores la solubilidad acuosa es uno de los más importantes. Desafortunadamente, las formas cristalinas de muchos fármacos conocidos se caracterizan por una solubilidad deficiente en líquidos acuosos, lo que afecta su velocidad de disolución y biodisponibilidad.

15 Se han realizado muchos intentos para mejorar la biodisponibilidad que proporcionan las formas galénicas sólidas formando dispersiones sólidas del fármaco. Las dispersiones sólidas son los sistemas físicos preferidos debido a que los componentes en ellas forman fácilmente soluciones líquidas cuando entran en contacto con un medio líquido tal como los jugos gástricos. La facilidad de disolución se puede atribuir al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes a partir de una dispersión sólida es inferior a la que se requiere para la disolución de los componentes a partir de una fase sólida cristalina a granel.

20 La formación de dispersiones sólidas como un medio de mejorar la velocidad de disolución de principios activos poco solubles conlleva normalmente sistemas poliméricos hidrófilos. Un obstáculo de la tecnología de dispersión sólida en el desarrollo de productos farmacéuticos es que se requiere una gran cantidad de portador para transformar un fármaco cristalino de manera estable en un estado amorfo o dispersado.

25 Las técnicas de procesamiento en fundido se utilizan frecuentemente para formar dispersiones sólidas. Estos métodos conllevan preparar un fundido homogéneo del principio activo y el polímero hidrófilo, por ejemplo, introduciendo una mezcla en polvo a través de un extrusor de fusión en caliente. Con el fin de obtener una homogeneización y disolución adecuadas del fármaco, la viscosidad del fundido debe ser lo suficientemente baja. Ya que la viscosidad de los polímeros disminuye generalmente a temperaturas elevadas, el empleo de una temperatura lo suficientemente elevada daría como resultado una homogeneización y disolución superiores del fármaco. Sin embargo, los pasos de fusión y mezcla en masa a temperaturas elevadas pueden exponer el fármaco a un "historial de calentamiento", donde la pureza y potencia del fármaco se ven disminuidas en una medida significativa.

30 La incorporación de ciertos aditivos en el fundido, los cuales provocan la plastificación del polímero, ayuda a disolver el fármaco a temperaturas algo más bajas. Sin embargo, las cantidades elevadas de tales aditivos tienden a deteriorar las propiedades mecánicas y la estabilidad en el almacenamiento de las formas galénicas y a hacer que el fármaco sea más susceptible a la recristalización.

35 El documento WO 97/26866 divulga la preparación de analgésicos no esteroides que se obtienen mediante la extrusión y moldeo de un fundido que contiene una mezcla de un homopolímero de *N*-vinilpirrolidona con un valor K de Fikentscher de 30, un copolímero hidrosoluble de *N*-vinilpirrolidona y una sal de sodio o potasio fisiológicamente aceptable.

40 En un artículo titulado "Formulation and stability of amorphous forms - a practical guide", que se puede consultar en https://kuscholarworks.ku.edu/dspace/bitstream/1808/1176/1/SC08_T_Rades.pdf, T. Rades describe un ejemplo de una mezcla de excipientes miscible constituida por una mezcla de Kollidone 17 y Kollidone 30.

45 El documento EP 1 690 528 A1 describe un método de producción de formas galénicas que comprenden una dispersión sólida de una sustancia activa microcristalina, en el cual (a) un polímero termoplástico con una temperatura de transición vítrea T_g de al menos 40 °C se funde y una sustancia activa se disuelve de manera homogénea en el fundido; (b) se inicia la cristalización de la sustancia activa en la masa obtenida a una temperatura igual o superior a la T_g del polímero termoplástico; y (c) se enfría la masa hasta una temperatura por debajo de la T_g del polímero termoplástico.

50 Sigue siendo necesario desarrollar formas galénicas sólidas mejoradas. Se desean especialmente las composiciones portadoras poliméricas para la formación de dispersiones sólidas que exhiban un poder de disolución del fármaco superior y/o permitan la reducción de la viscosidad del fundido sin deteriorar las propiedades mecánicas y la estabilidad en el almacenamiento de la forma farmacéutica.

Recientemente se ha observado que ciertos polímeros hidrófilos se pueden mezclar de manera homogénea y tener únicamente una temperatura de transición vítrea. Estas mezclas poliméricas son de gran interés debido a sus

extraordinarias propiedades térmicas y mecánicas.

La invención se refiere a una forma galénica farmacéutica que comprende un producto en dispersión sólida de al menos un principio activo dispersado en una composición portadora polimérica, comprendiendo la composición portadora polimérica

- 5 a) un homopolímero de vinilpirrolidona que tiene una distribución del peso molecular tal que al menos un 95% en peso del homopolímero tiene un peso molecular comprendido en el intervalo de 1000 a 13 000; y
- b) un copolímero de vinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio ponderal de 5000 a 1 500 000.

10 El copolímero de vinilpirrolidona tiene un peso molecular promedio ponderal de 5000 a 1 500 000, preferentemente de 10 000 a 80 000. Se puede seleccionar entre copolímeros de vinilpirrolidona hidrosolubles, farmacéuticamente aceptables. Cuando se disuelve a 20 °C en una solución acuosa al 2% (p/v), el copolímero tiene preferentemente una viscosidad aparente de 1 a 5000 mPa.s, más preferentemente de 1 a 700 mPa.s, y de la manera más preferente de 5 a 100 mPa.s.

15 En realizaciones preferidas, la relación entre el peso molecular promedio ponderal del copolímero de vinilpirrolidona y su peso molecular promedio numérico (Mw/Mn) está comprendida en el intervalo de 1.5 a 5.0, preferentemente de 2.0 a 4.5. Se cree que una relación Mw/Mn dentro de este intervalo es favorable en lo que se refiere a la dureza y resistencia a la abrasión del producto en dispersión sólida.

20 Preferentemente, el copolímero de vinilpirrolidona empleado en la invención tiene una Tg de al menos 40 °C, preferentemente al menos +50 °C, de la manera más preferente de 80 a 180 °C. El término "Tg" se refiere a la temperatura de transición vítrea. Se describen métodos para determinar los valores de Tg de polímeros orgánicos en "Introduction to Physical Polymer Science", 2.^a edición, de L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. Se puede calcular el valor de Tg como la suma ponderada de los valores de Tg para los homopolímeros que se obtienen a partir de cada uno de los monómeros individuales, i, que constituyen el polímero: $Tg = \sum W_i X_i$ donde W es el porcentaje en peso del monómero i en el polímero orgánico, y X es el valor de Tg para el homopolímero que se obtiene a partir del monómero i. Los valores de Tg para los homopolímeros se pueden consultar en "Polymer Handbook", 2.^a edición, J. Brandrup y E.H. Immergut, editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

25 El copolímero de vinilpirrolidona utilizado en esta invención contiene el monómero de N-vinil-2-pirrolidona (denominada posteriormente en la presente simplemente vinilpirrolidona) y al menos un comonómero que no es vinilpirrolidona. En general, el copolímero de vinilpirrolidona comprende de un 20 a un 80%, preferentemente de un 30 a un 70%, en peso de unidades de vinilpirrolidona respecto al peso total del copolímero.

30 El comonómero se puede seleccionar convenientemente entre monómeros que contienen el grupo carboxilato, tal como el ácido crotónico o anhídrido maleico; o comonómeros que contienen el grupo amina o amida tales como vinilamina, N,N'-dimetilacrilamida, metacrilato o acrilato de dialquilaminoalquilo, por ejemplo, metacrilato o acrilato de dimetilaminoetilo, dialquilaminoalquilestireno, por ejemplo, dimetilaminometilestireno, o N-vinilimidazol. Los comonómeros que contienen el grupo amina pueden estar no cuaternizados o cuaternizados como en el caso de GAFQUAT-734 (el copolímero de un 80% de N-vinil-2-pirrolidona y un 20% de metacrilato de dimetilaminoetilo cuaternizado en un 50%).

35 Sin embargo, los comonómeros más preferidos son los ésteres de vinilo tales como el acetato de vinilo o propionato de vinilo. El acetato de vinilo es el comonómero más preferido.

40 Un copolímero de vinilpirrolidona especialmente preferido es un copolímero de un 60% en peso del copolímero de N-vinilpirrolidona y un 40% en peso del copolímero de acetato de vinilo, que se puede adquirir de BASF SE, Ludwigshafen, Alemania, como Kollidone VA64 o Kollidone K28.

45 Los homopolímeros de vinilpirrolidona también se denominan polivinilpirrolidona (PVP). El homopolímero de vinilpirrolidona útil en la invención tiene una distribución del peso molecular tal que al menos un 95% en peso del polímero tiene un peso molecular comprendido en el intervalo de 1000 a 13 000, preferentemente dentro del intervalo de 2000 a 11 000.

50 Están comercializados homopolímeros de vinilpirrolidona de diferentes grados que son útiles en la invención, tales como PVP K12, PVP K15 o PVP K17. El valor K al que se hace referencia a esta nomenclatura se calcula mediante la fórmula de Fikentscher a partir de la viscosidad del PVP en solución acuosa respecto a la del agua. Un homopolímero de vinilpirrolidona especialmente preferido para su empleo en esta invención está constituido por PVP K12 o PVP17 o una mezcla de ambos.

En realizaciones preferidas, la composición portadora polimérica muestra una temperatura de transición vítrea Tg única según se mide por calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés). En general, la Tg toma una posición intermedia entre las temperaturas de transición vítrea correspondientes del copolímero de

vinilpirrolidona y el homopolímero de vinilpirrolidona. La existencia de una única Tg indica que los polímeros individuales se mezclan entre sí a nivel molecular para obtener una mezcla polimérica o sistema homogéneo que está constituido por una fase tal como se define en la termodinámica.

5 En general, la relación ponderal entre a) el homopolímero de vinilpirrolidona y b) el copolímero de vinilpirrolidona está comprendida en el intervalo de 5:95 a 50:50, preferentemente de 10:90 a 40:60.

10 En las formas galénicas de la invención, el principio activo está presente como una dispersión sólida o, preferentemente, como una solución sólida. La expresión "dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en contraposición al estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, donde un componente se dispersa de manera uniforme en el otro componente o componentes. La expresión "dispersión sólida" engloba sistemas que tienen partículas pequeñas, normalmente de menos de 1 µm de diámetro, de una fase dispersadas en otra fase.

15 En las soluciones sólidas preferidas, el principio activo se dispersa a nivel molecular en la composición portadora polimérica. Normalmente estos sistemas son química y físicamente uniformes u homogéneos en su totalidad o están constituidos por una fase (según se define en la termodinámica). Una dispersión sólida de este tipo también se denomina una "solución sólida" o una "solución vítrea". Una solución vítrea es un sistema vítreo homogéneo en el cual se disuelve un soluto en un disolvente vítreo. Las soluciones vítreas y las soluciones sólidas son los sistemas físicos preferidos. Estos sistemas no contienen ninguna cantidad significativa de principios activos en su estado cristalino o microcristalino, tal como evidencia el análisis térmico (DSC) o el análisis por difracción de rayos X (WAXS, por sus siglas en inglés).

20 Las formas galénicas de acuerdo con la invención están caracterizadas por una excelente estabilidad y, en particular, muestran una resistencia elevada frente a la recristalización o descomposición del(de los) principio(s) activo(s).

El producto en dispersión sólida puede comprender además al menos un aditivo seleccionado entre solubilizantes, reguladores del flujo, desintegrantes, agentes espesantes y lubricantes.

25 En una realización, la forma galénica de acuerdo con la invención se obtiene mediante un método que comprende:

- a) preparar una mezcla líquida que contiene el al menos un agente activo, la composición portadora polimérica y al menos un disolvente, y
- b) eliminar el(los) disolvente(s) de la mezcla líquida para obtener un producto en dispersión sólida.

En otra realización, la forma galénica de acuerdo con la invención se obtiene mediante un método que comprende:

- 30
- a) preparar un fundido homogéneo de dicho al menos un principio activo y la composición portadora polimérica, y
 - b) permitir que el fundido solidifique para obtener un producto en dispersión sólida.

Opcionalmente, el producto en dispersión sólida se muele y comprime para obtener un comprimido.

35 Por lo general, el producto en dispersión sólida comprende, respecto al peso total del producto en dispersión sólida, de aproximadamente un 0.001 a un 80% en peso, preferentemente de aproximadamente un 5 a un 50% en peso, de al menos un principio activo.

Por lo general, el producto en dispersión sólida comprende, respecto al peso total del producto en dispersión sólida, de aproximadamente un 99.99 a un 20% en peso, preferentemente de aproximadamente un 95 a un 50% en peso, de la composición portadora polimérica.

40 En realizaciones preferidas, el producto en dispersión sólida comprende, respecto al peso total del producto en dispersión sólida, de aproximadamente un 0.1 a un 40% en peso, preferentemente de aproximadamente un 0.5 a un 10% en peso, de al menos un solubilizante farmacéuticamente aceptable.

45 Aunque la forma galénica de la invención puede estar constituida en su totalidad por el producto en dispersión sólida, normalmente se utilizan aditivos y adyuvantes para formular el producto en dispersión sólida y obtener las formas galénicas. Por lo general, la forma galénica comprende al menos un 10% en peso, preferentemente al menos un 40% en peso y de la manera más preferente al menos un 45% en peso del producto en dispersión sólida, en función del peso total de la forma galénica sólida.

50 Los principios farmacéuticamente activos son agentes biológicamente activos e incluyen aquellos que ejercen un efecto fisiológico local, así como también aquellos que ejercen un efecto sistémico, después de la administración oral. La invención es especialmente útil para los compuestos insolubles en agua o poco hidrosolubles (o "hidrófobos")

o "lipófilos"). Los compuestos se consideran insolubles en agua o poco hidrosolubles cuando su hidrosolubilidad a 25 °C es inferior a 1 g/100 mL, especialmente inferior a 0.1 g/100 mL.

Los ejemplos de principios farmacéuticamente activos incluyen, sin carácter limitante:

- 5 fármacos analgésicos y antiinflamatorios tales como fentanilo, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, diclofenaco sódico, fenopropeno, ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, meloxicam, tramadol e inhibidores de COX-2 tales como celecoxib y rofecoxib;
- fármacos antiarrítmicos tales como procainamida, quinidina y verapamilo;
- 10 agentes antibacterianos y antiprotozoicos tales como amoxicilina, ampicilina, penicilina benzatina, bencilpenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefprocilo, cefuroxima axetilo, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazid, sulfato de kanamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, nortloxacina, ofloxacina, oxacilina, fenoximetil-penicilina potásica, pirimetamina-sulfadoxima y estreptomina;
- anticoagulantes tales como la warfarina;
- 15 antidepresivos tales como amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepinga, doxepina, fluoxetina, reboxetina, amineptina, selegilina, gepirona, imipramina, carbonato de litio, mianserina, milnaciprán, nortriptilina, paroxetina, sertralina y 3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridin-2(1 H)il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- fármacos antidiabéticos tales como glibenclamida y metmorfina;
- 20 fármacos antiepilépticos tales como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbitona, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, valpromida y vigabatrina;
- agentes antifúngicos tales como anfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbinafina y voriconazol;
- 25 antihistamínicos tales como astemizol, cinaricina, ciproheptadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunaricina, levocabastina, loratadina, norastemizol, oxatomida, prometazina y terfenadina;
- fármacos antihipertensivos tales como captoprilo, enalaprilo, ketanserina, lisinoprilo, minoxidilo, prazosina, ramiprilo, reserpina, terazosina y telmisartán;
- agentes antimuscarínicos tales como el sulfato de atropina y la hioscina;
- 30 agentes antineoplásicos y antimetabolitos tales como los compuestos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; tecanos tales como camptotecina, irinotecán y topotecán; alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vindicina, vincristina y vinorelbina, derivados de nucleósidos y antagonistas del ácido fólico tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina y metotrexato; agentes alquilantes tales como las mostazas nitrogenadas, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, o las nitrosoureas, por ejemplo, carmustina, lomustina, u otros agentes alquilantes, por ejemplo, busulfán, dacarbazina, procabazina, tiotepa;
- 35 antibióticos tales como daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomina y mitomicina; anticuerpos para HER 2 tales como trastuzumab; derivados de podofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido; inhibidores de la farnesil-transferasa; derivados de antraquinona tales como mitoxantrona; inhibidores de la tirosina-cinasa tales como Gleevec; inhibidores de PARP; inhibidores de BCL2;
- 40 fármacos antimigrañosos tales como alniditán, naratriptán y sumatriptán;
- fármacos antiparkinsonianos tales como mesilato de bromocriptina, levodopa y selegilina;
- agentes antipsicóticos, hipnóticos y sedantes tales como alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromazina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, 9-hidroxisperidona, lorazepam, mazapertina, olanzapina, oxazepam, pimozida, pipamperona, piracetam, promazina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida, temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ziprasidona y zolpidem;
- 45 agentes contra los accidentes cerebrovasculares tales como lubeluzol, óxido de lubeluzol, riluzol, aptiganel, eliprodil y remacemida;
- antitusivos tales como dextrometorfán y levodropropizina;
- antivirales tales como acyclovir, ganciclovir, lovirida, tivrapiquina, zidovudina, lamivudina, zidovudina/lamivudina,

- didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir e hidroxiurea;
- agentes bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos tales como atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol y propanolol;
- 5 agentes inotrópicos cardiacos tales como amrinona, digitoxina, digoxina y milrinona;
- corticosteroides tales como dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;
- desinfectantes tales como clorhexidina;
- diuréticos tales como acetazolamida, furosemida, hidroclorotiazida e isosorbida;
- 10 enzimas;
- agentes gastrointestinales tales como cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalazina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcisaprida, olsalazina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel y sulfasalazina;
- hemostáticos tales como el ácido aminocaproico;
- 15 compuestos inhibidores de la proteasa del VIH tales como ritonavir, lopinavir, indinavir, saquinavir, 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)-fenilmetilhexanoil-(L)-Val-(L)-femorfolin-4-ilamida, 1-naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil 1,3-tiazolidina-4-*t*-butilamida, 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-*t*-butilamida, [1S-[1R-(R-),2S*])-N-[3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]-
- 20 butanodiamida, amprenavir; DMP-323; DMP-450; nelfinavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, darunavir, RO033-4649, fosamprenavir, P-1946, BMS 186,318, SC-55389a; BILA 1906 BS, tipranavir;
- agentes reguladores de lípidos tales como atorvastatina, fenofibrato, ácido fenofíbrico, lovastatina, pravastatina, probucol y simvastatina;
- anestésicos locales tales como benzocaína y lignocaína;
- 25 analgésicos opioides tales como buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona y morfina;
- fármacos parasimpatomiméticos y contra la demencia tales como AIT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tacrina, donepezilo, rivastigmina, sabcomelina, talsaclidina, xanomelina, memantina y lazabemida;
- 30 péptidos y proteínas tales como anticuerpos, becaplermina, ciclosporina, tacrolimus, eritropoyetina, inmunoglobulinas e insulina;
- hormonas sexuales tales como estrógenos: estrógenos conjugados, etiniloestradiol, mestranol, oestradiol, oestriol, oestrona; progestógenos; acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, norgestimato de 17-desacetilo, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-ceto-desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, progesterona y acetato de quingestanol;
- 35 agentes estimulantes tales como el sildenafil, vardenafilo;
- vasodilatadores tales como amlodipina, buflomedil, nitrito de amilo, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, lidoflazina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxpentifilina y tetranitrato de pentaeritritol;
- 40 sus *N*-óxidos, sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas.
- Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables comprenden las formas salinas de adición de ácido que se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica del principio activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados.
- 45 Los principios activos que contienen un protón ácido se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

La expresión "sal de adición" también comprende las formas de adición de disolvente e hidratos que los principios activos sean capaces de formar. Son ejemplos de tales formas los hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de *N*-óxido de los principios activos comprenden aquellos principios activos en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados para dar lugar al denominado *N*-óxido.

- 5 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" define todas las posibles formas estereoisoméricas que los principios activos puedan poseer. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S* y los principios activos que contienen uno o más dobles enlaces pueden tener la configuración *E* o *Z*.

10 El producto en dispersión sólida puede contener uno o más plastificantes. La cantidad de plastificantes preferentemente no excede un 15% en peso, y más preferentemente no excede un 5% en peso, respecto al peso total del producto en dispersión sólida. Los plastificantes útiles en la presente invención comprenden compuestos orgánicos, preferentemente no volátiles tales como, por ejemplo, alcanos C_7 - C_{30} , etilenglicol, propilenglicol, glicerol, trimetilolpropano, trietilenglicol, butanodiolos, pentanoles tales como pentaeritrol y hexanoles, polialquilenglicoles, preferentemente que tienen un peso molecular de 200 a 1000 tal como, por ejemplo, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 300, PEG 400), polipropilenglicoles y polietilen/propilenglicoles, siliconas, 15 ésteres carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ftalatos de dialquilo, ésteres trimelíticos, ésteres benzoicos, ésteres tereftálicos) o ésteres dicarboxílicos alifáticos (por ejemplo, adipatos de dialquilo, ésteres sebácicos, ésteres azelaicos, ésteres cítricos y tartáricos, en particular, citrato de trietilo), ésteres de ácidos grasos tales como mono-, di- o triacetato de glicerol o dietilsulfosuccinato sódico. Los plastificantes especialmente preferidos se seleccionan a partir del grupo constituido por triacetato de glicerilo, citrato de trietilo, polietilenglicol y mezclas de estos.

20 El producto en dispersión sólida puede comprender al menos un solubilizante farmacéuticamente aceptable. La expresión "solubilizante farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un surfactante no iónico farmacéuticamente aceptable. El solubilizante puede efectuar una emulsificación instantánea del principio activo liberado de la forma galénica y/o prevenir la precipitación del principio activo en los fluidos acuosos del tubo gastrointestinal. Se puede utilizar un único solubilizante, así como también combinaciones de solubilizantes.

25 Los solubilizantes preferidos se seleccionan entre ésteres de ácidos grasos y sorbitán, ésteres de ácidos grasos polialcoxilados tales como, por ejemplo, glicéridos polialcoxilados, ésteres de ácidos grasos y sorbitán polialcoxilado o ésteres de ácidos grasos de polialquilenglicoles, éteres polialcoxilados de alcoholes grasos, compuestos de tocoferilo o mezclas de dos o más de estos. Una cadena de ácido graso en estos compuestos normalmente comprende de 8 a 22 átomos de carbono. Los bloques de óxido de polialquilenos comprenden un promedio de 4 a 50 30 unidades de óxido de alquilenos, preferentemente unidades de óxido de etileno, por molécula.

Son ésteres de ácidos grasos y sorbitán adecuados el monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán (Span[®] 60), monooleato de sorbitán (Span[®] 80), triestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán o monooleato de sorbitán.

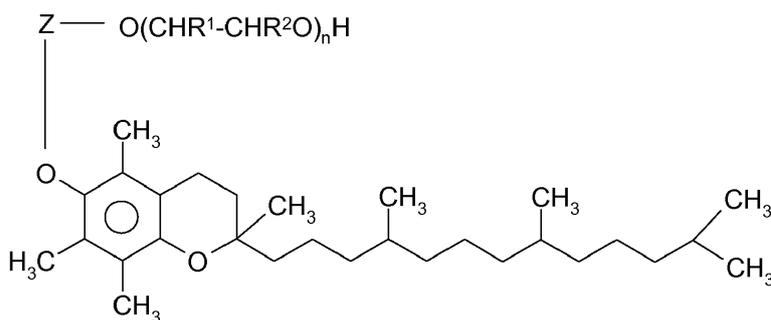
35 Son ejemplos de ésteres de ácidos grasos y sorbitán polialcoxilados adecuados el monolaurato de polioxietilensorbitán (20), monopalmitato de polioxietilensorbitán (20), monoestearato de polioxietilensorbitán (20), monooleato de polioxietilensorbitán (20) (Tween[®] 80), triestearato de polioxietilensorbitán (20) (Tween[®] 65), trioleato de polioxietilensorbitán (20) (Tween[®] 85), monoestearato de polioxietilensorbitán (4), monolaurato de polioxietilensorbitán (4) o monooleato de polioxietilensorbitán (4).

40 Los glicéridos polialcoxilados adecuados se obtienen, por ejemplo, mediante la alcoxilación de glicéridos naturales o hidrogenados o mediante la transesterificación de glicéridos naturales o hidrogenados con polialquilenglicoles. Son ejemplos comercializados el ricinoleato de polioxietilenglicerol 35, trihidroxiestearato de polioxietilenglicerol 40 (Cremophor[®] RH40, BASF AG) y glicéridos polialcoxilados como los que se pueden obtener con los nombres comerciales Gelucire[®] y Labrafil[®] de Gattefosse, por ejemplo, Gelucire[®] 44/14 (glicéridos de lauroilmacroglol 32 preparados mediante la transesterificación de aceite de palmiste hidrogenado con PEG 1500), Gelucire[®] 50/13 45 (glicéridos de estearoilmacroglol 32, preparado mediante la transesterificación de aceite de palma hidrogenado con PEG 1500) o Labrafil M 1944 CS (glicéridos de oleoilmacroglol 6 preparados mediante la transesterificación de aceite de pepitas de albaricoque con PEG 300).

Un éster de ácidos grasos y polialquilenglicoles adecuado es, por ejemplo, el ácido hidroxisteárico PEG 660 (éster poliglicólico del ácido 12-hidroxisteárico (70% mol) con un 30% de etilenglicol).

50 Los éteres polialcoxilados de alcoholes grasos adecuados son, por ejemplo, el éter estearílico de PEG (2) (Brij[®] 72), éter cetilestearílico de macroglol 6 o éter cetilestearílico de macroglol 25.

En general, el compuesto de tocoferilo corresponde a la siguiente fórmula



donde Z es un grupo conector, R1 y R2 son, independientemente el uno del otro, hidrógeno o alquilo C1-C4 y n es un número entero de 5 a 100, preferentemente de 10 a 50. Normalmente, Z es el residuo de un ácido dibásico alifático tal como ácido glutárico, succínico o adípico. Preferentemente, tanto R1 como R2 son hidrógeno.

- 5 El compuesto de tocoferilo preferido es el succinato de alfa-tocoferilo y polietilenglicol, que se abrevia normalmente como vitamina E TPGS. La vitamina E TPGS es una forma hidrosoluble de la vitamina E de origen natural preparada esterificando el succinato del ácido d-alfa-tocoferílico con polietilenglicol 1000. La vitamina E TPGS está comercializada por Eastman Chemical Company, Kingsport, TN, EE. UU. y se enumera en la Farmacopea de EE. UU. (NF).
- 10 Además del homopolímero de vinilpirrolidona y el copolímero de vinilpirrolidona definidos anteriormente, la composición portadora polimérica puede comprender otros polímeros farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden seleccionar entre ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular, metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en particular, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular, acetato-ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa,
- 15 hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;
- óxidos de polialquileo de elevado peso molecular tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,
- copolímeros de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (que se pueden adquirir como Kollicoat[®] IR de BASF AG, Ludwigshafen, Alemania);
- 20 poliacrilatos y polimetacrilatos tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo),
- poliacrilamidas,
- 25 polímeros de acetato de vinilo tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (también denominado "alcohol polivinílico" parcialmente saponificado),
- alcohol polivinílico,
- oligo- y polisacáridos tales como carragenanos, galactomananos y goma xantana o mezclas de uno o más de estos. Un polímero adicional que se puede utilizar convenientemente es Kollidon[®] SR (que se puede adquirir de BASF AG, Ludwigshafen, Alemania) que comprende una mezcla de PVP y poli(acetato de vinilo).
- 30 El producto en dispersión sólida se puede preparar mediante varios métodos. Uno de estos métodos es el método de evaporación del disolvente. En un método de evaporación del disolvente, el al menos un principio activo, la composición portadora polimérica y los ingredientes opcionales del producto en dispersión sólida se disuelven en un disolvente o combinación de disolventes común y los disolventes se eliminan posteriormente de la solución por evaporación.
- 35 Los disolventes adecuados son aquellos que son capaces de disolver o solubilizar el principio activo, así como también el homopolímero de vinilpirrolidona y el copolímero de vinilpirrolidona que constituyen la composición portadora polimérica. Se puede utilizar cualquier disolvente de este tipo, sin embargo, se prefieren los disolventes farmacéuticamente aceptables ya que puede ser que permanezcan trazas de disolvente en el producto en dispersión sólida seco. Convenientemente, el disolvente se puede seleccionar a partir del grupo constituido por alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, isobutanol, *n*-butanol; hidrocarburos, tales como pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, dicloroetano, clorobenceno; cetonas, tales como acetona; ésteres, tales como acetato de etilo; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano; y combinaciones de dos o más de estos. Se prefiere especialmente el
- 40

etanol debido a su disponibilidad, poder disolvente y seguridad farmacéutica.

5 Se puede preparar la mezcla líquida mediante cualquier método adecuado para poner en contacto los ingredientes de esta, es decir, el homopolímero de vinilpirrolidona y el copolímero de vinilpirrolidona, el agente activo, los ingredientes opcionales y el disolvente o combinación de disolventes. En una realización, se prepara la mezcla líquida disolviendo el homopolímero de vinilpirrolidona y el copolímero de vinilpirrolidona para obtener una solución portadora polimérica y añadiendo el agente activo a la solución. La composición portadora polimérica disuelta puede ejercer un efecto potenciador de la solubilidad sobre el agente activo; por lo tanto, la solubilidad del agente activo en la solución portadora polimérica puede ser varias veces superior a su solubilidad en el disolvente solo.

10 La mezcla líquida tiene un contenido en materia seca de hasta un 90% en peso, por ejemplo, de un 0.5 a un 90% en peso, en la mayoría de los casos de un 2 a un 60% en peso, respecto al peso total de la mezcla líquida.

El(los) disolvente(s) se puede(n) eliminar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como secado por pulverización, secado en tambor, secado en cinta, secado en bandeja o combinaciones de dos o más de estos.

15 En el secado por pulverización, el líquido que se va a secar se suspende en un flujo de gas, por ejemplo, aire, es decir, el líquido se convierte en un nebulizado de tipo niebla (atomizado), lo que proporciona una gran área superficial. Se expone el líquido atomizado a un flujo de gas caliente en una cámara de secado. La humedad se evapora rápidamente y los sólidos se recuperan como un polvo constituido por partículas finas, huecas y esféricas. Se pueden utilizar temperaturas de entrada del gas de hasta 250 °C o incluso superiores, debido a la evaporación la temperatura del gas disminuye muy rápidamente hasta una temperatura de aproximadamente 30 a 150 °C (temperatura de salida del gas).

20 El principio del proceso de secado en tambor (secado con rodillo) es que se aplica una película delgada de material a la superficie lisa de un tambor metálico calentado y en continua rotación. La película del material seco se separa raspando continuamente con un cuchillo estático ubicado de manera que esté opuesto al punto de aplicación del material líquido.

25 En un secador de cinta, el líquido se extiende o pulveriza sobre una cinta que pasa sobre varias placas calentadas que están debajo de la cinta. El material se calienta mediante placas calentadas con vapor o calentadas eléctricamente. La evaporación del disolvente se puede fomentar adicionalmente mediante radiadores de infrarrojos o radiadores de microondas ubicados sobre la cinta.

30 En un secado en bandeja, la mezcla líquida se distribuye sobre varias bandejas. Estas se colocan en un horno, normalmente en una corriente de gas caliente, por ejemplo, aire. Se puede aplicar adicionalmente vacío.

El producto en dispersión sólida seco puede entonces molerse y/o clasificarse (tamizar).

35 A continuación, el producto en dispersión sólida seco se puede utilizar para rellenar cápsulas o se puede compactar. La compactación se refiere a un proceso mediante el cual una masa en polvo que comprende el producto en dispersión sólida se densifica a presión elevada con el fin de obtener un artículo compacto con una porosidad baja, por ejemplo, un comprimido. La comprensión de la masa en polvo se realiza normalmente en una prensa de comprimidos, más específicamente en una matriz de acero entre dos punzones móviles.

40 En un aspecto independiente de la invención, el producto en dispersión sólida también se puede obtener mediante recubrimiento por pulverización, es decir, pulverizando la mezcla líquida sobre núcleos preformados. La expresión "recubrimiento por pulverización" se utiliza convencionalmente y se refiere al recubrimiento o aplicación de capas del principio activo/composición portadora polimérica sobre un núcleo. El término núcleo se utiliza ampliamente para describir cualquier sustancia sólida sobre la cual se puede pulverizar la mezcla líquida, de manera que la dispersión sólida forme una capa sobre el núcleo.

45 Preferentemente, el núcleo tiene una solubilidad en la solución de recubrimiento por pulverización inferior a un 10% en peso; más preferentemente inferior a un 5% en peso; aún más preferentemente inferior a un 1% en peso. El núcleo puede ser farmacéuticamente inerte. El núcleo puede ser un objeto o partículas sólidas, que no se desintegre en el fluido corporal relevante. Como alternativa, el núcleo puede comprender un agente desintegrante que provocará que la partícula con capas se disgregue en el fluido corporal relevante. La función del núcleo es principalmente portar la(s) capa(s) del producto en dispersión sólida. Son ejemplos de materiales nucleares las microesferas de azúcar, microesferas de cera, microesferas de vidrio, lactosa, celulosa microcristalina, microesferas poliméricas, almidón, sílice coloidal, fosfato de calcio, carbonato de calcio y sales y excipientes que contienen calcio, etc. El núcleo se puede generar mediante cualquier método conocido, tal como solidificación en fundido o por pulverización, extrusión/esferonización, granulación, secado por pulverización y similares.

50 Como alternativa, el núcleo puede ser una forma galénica tal como un comprimido, pastilla, multiparticulado o cápsula. La forma galénica puede contener el mismo fármaco o uno diferente y puede proporcionar una liberación

inmediata o controlada. Recubrir por pulverización una forma galénica con el fármaco amorfo puede ser útil para una terapia combinada de diferentes fármacos.

5 Los núcleos pueden tener cualquier forma, tamaño y distribución del tamaño. En una realización, el núcleo es generalmente esférico con una superficie lisa. En otra realización, los núcleos tienen un tamaño comprendido entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 3000 μm , preferentemente entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 1000 μm , más preferentemente entre aproximadamente 50 μm y aproximadamente 500 μm . Para obtener un producto final uniforme se desea normalmente utilizar núcleos con una distribución de tamaño estrecha.

10 El núcleo puede ser un aglomerado, un gránulo o una partícula sobre los que se han depositado una o más capas de acuerdo con la invención. Los aglomerados y gránulos nucleares se pueden generar mediante cualquier método utilizado convencionalmente en la técnica tal como secado por pulverización, secado al vacío o granulación por pulverización.

15 Preferentemente, el producto en dispersión sólida se prepara mediante extrusión en fundido. El proceso de extrusión en fundido comprende los pasos de preparar un fundido homogéneo del principio activo o combinación de principios activos, la composición portadora polimérica y los ingredientes opcionales del producto en dispersión sólida, y enfriar el fundido hasta que solidifique. El término "fundir" se refiere a una transición a un estado líquido o gomoso en el cual es posible que un componente quede embebido homogéneamente en el otro. Normalmente, un componente se fundirá y el otro componente se disolverá en el fundido, para formar de esta manera una solución. Fundir normalmente conlleva calentar por encima del punto de ablandamiento del polímero farmacéuticamente aceptable. La preparación del fundido puede tener lugar de varias maneras. La mezcla de los componentes puede tener lugar 20 antes, durante o después de la formación del fundido. Por ejemplo, los componentes se pueden mezclar primero y después fundir o mezclar y fundir simultáneamente. Normalmente el fundido se homogeneiza con el fin de dispersar de manera eficaz los principios activos. Asimismo, puede resultar conveniente fundir primero el polímero farmacéuticamente aceptable y después mezclarlo y homogeneizar los principios activos.

25 La temperatura del fundido está normalmente en el intervalo de 70 a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 80 a 180 °C y de la manera más preferente en el intervalo de 100 a 140 °C.

Con el fin de impedir la admisión de aire en el proceso y, de esta manera, evitar la oxidación y otra influencia negativa en el principio activo u otros componentes del fundido, el proceso se puede llevar a cabo en una atmósfera de un gas protector, preferentemente un gas inerte tal como nitrógeno o dióxido de carbono.

30 Se pueden emplear los principios activos tal cuales o como una solución o dispersión en un disolvente adecuado tal como alcoholes, hidrocarburos alifáticos o ésteres. Otro disolvente que se puede utilizar es el dióxido de carbono líquido. El disolvente se elimina, por ejemplo, se evapora, tras la preparación del fundido.

Se pueden incluir varios aditivos en el fundido, por ejemplo, reguladores del flujo tales como sílice coloidal; lubricantes, agentes espesantes (rellenos), desintegrantes, plastificantes, estabilizantes tales como antioxidantes, estabilizantes lumínicos, captadores de radicales o estabilizantes contra el ataque microbiano.

35 El fundido y/o mezcla tiene lugar en un aparato habitual para este objetivo. Son especialmente adecuados los extrusores o amasadores. Los extrusores adecuados incluyen extrusores de husillo único, extrusores de husillo de toma constante u otros extrusores de múltiples husillos, preferentemente extrusores de dos husillos, que se pueden rotar conjuntamente o contrarrotar y, opcionalmente, equipados con discos de amasado u otros elementos de tipo husillo para mezclar o dispersar el fundido. Se apreciará que las temperaturas de trabajo también estarán 40 determinadas por el tipo de extrusor o el tipo de configuración dentro del extrusor utilizado. Parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en el extrusor puede estar proporcionada por elementos calefactores. Sin embargo, la fricción y cizallamiento del material en el extrusor también puede proporcionar una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar en la formación de un fundido homogéneo de los componentes.

45 El extrudado que abandona el extrusor varía entre pastoso y viscoso. Antes de permitir que el extrudado solidifique, el extrudado se puede conformar directamente en, virtualmente, cualquier forma deseada. El conformado del extrudado se puede llevar a cabo convenientemente mediante una laminadora con dos rodillos en contrarrotación con depresiones en su superficie que coinciden entre sí. Se puede conseguir una amplia gama de formas de comprimidos utilizando rodillos con diferentes formas de depresiones. Si los rodillos no tienen depresiones en su superficie, se pueden obtener películas. Como alternativa, el extrudado se moldea en la forma deseada mediante 50 moldeo por inyección. Como alternativa, el extrudado se somete a un perfil de extrusión y se corta en piezas, ya sea antes (cortado en caliente) o después (cortado en frío) de la solidificación.

Adicionalmente, se pueden formar espumas si el extrudado contiene un propulsor tal como un gas, por ejemplo, dióxido de carbono, o un compuesto volátil, por ejemplo, un hidrocarburo de bajo peso molecular, o un compuesto que se descomponga térmicamente para dar lugar a un gas. El propulsor se disuelve en el extrudado en condiciones 55 de presión relativamente elevada dentro del extrusor y, cuando el extrudado emerge de la matriz del extrusor, se libera repentinamente la presión. Por lo tanto, la solubilidad del propulsor se reduce y/o el propulsor se vaporiza de

manera que se forma una espuma.

Opcionalmente, el producto en solución sólida resultante se tritura o muele para obtener gránulos. Los gránulos se pueden utilizar para rellenar cápsulas o se pueden compactar. La compactación se refiere a un proceso mediante el cual se densifica una masa en polvo que comprende los gránulos a presión elevada con el fin de obtener un artículo compacto con una porosidad baja, por ejemplo, un comprimido. La compresión de la masa en polvo se realiza normalmente en una prensa de comprimidos, más específicamente, en una matriz de acero entre dos punzones móviles.

Se utiliza preferentemente al menos un aditivo seleccionado entre reguladores del flujo, desintegrantes, agentes espesantes (rellenos) y lubricantes para compactar los gránulos. Los desintegrantes promueven una desintegración rápida del artículo compacto en el estómago y mantienen los gránulos liberados separados los unos de los otros. Son desintegrantes adecuados los polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa de sodio reticulada. Los agentes espesantes adecuados (también denominados "rellenos") se seleccionan entre lactosa, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (Avicel®), óxido de magnesio, almidón de patata o maíz, isomalt o alcohol polivinílico.

Los reguladores del flujo adecuados se seleccionan entre sílice sumamente dispersa (Avicel®), y grasas o ceras animales o vegetales.

Se utiliza preferentemente un lubricante en la compactación de los gránulos. Los lubricantes adecuados se seleccionan entre polietilenglicol (por ejemplo, que tiene un Mw de 1000 a 6000), estearatos de magnesio y calcio, fumarato estearílico sódico, talco y similares.

Se pueden utilizar varios aditivos diferentes, por ejemplo, tintes tales como tintes de tipo azo, pigmentos orgánicos o inorgánicos tales como óxido de aluminio o dióxido de titanio, o tintes de origen natural; estabilizantes tales como antioxidantes, estabilizantes lumínicos, captadores de radicales o estabilizantes contra el ataque microbiano.

Las formas galénicas de acuerdo con la invención se pueden proporcionar como formas galénicas constituidas por varias capas, por ejemplo, comprimidos laminados o multicapa. Pueden estar en una forma abierta o cerrada. Las "formas galénicas cerradas" son aquellas en las cuales una capa está totalmente rodeada por al menos otra capa. Las formas multicapa tienen la ventaja de que se pueden procesar dos principios activos que son incompatibles entre sí, o que se pueden controlar las características de liberación del(de los) principio(s) activo(s). Por ejemplo, es posible proporcionar una dosis inicial que incluye un principio activo en una de las capas exteriores, y una dosis de mantenimiento que incluye el principio activo en la(s) capa(s) interior(es). Los tipos de comprimidos multicapa se pueden producir comprimiendo dos o más capas de gránulos. Como alternativa, las formas galénicas multicapa se pueden producir mediante un proceso conocido como "coextrusión". Básicamente, el proceso comprende la preparación de al menos dos composiciones fundidas diferentes tal como se ha explicado anteriormente y hacer pasar estas composiciones fundidas por una matriz de coextrusión mixta. La forma de la matriz de coextrusión depende de la forma del fármaco requerida. Por ejemplo, son adecuadas las matrices con una abertura de la matriz plana, denominadas matriz con rendijas, y las matrices con ranuras anulares.

Con el fin de facilitar la ingesta de una forma galénica de este tipo por parte de un mamífero, es conveniente darle a la forma galénica una forma apropiada. Por lo tanto, los comprimidos grandes que se pueden deglutir con comodidad tienen preferentemente una forma alargada en lugar de redonda.

Un recubrimiento de tipo película sobre el comprimido contribuye además a la facilidad de deglución. Un recubrimiento de tipo película también mejora el gusto y proporciona un aspecto elegante. Si se desea, el recubrimiento de tipo película puede ser un recubrimiento entérico. El recubrimiento de tipo película normalmente incluye un material formador de películas polimérico tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero formador de películas, el recubrimiento de tipo película puede comprender además un plastificante, por ejemplo, polietilenglicol, un surfactante, por ejemplo, un tipo de Tween®, y opcionalmente un pigmento, por ejemplo, dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento de tipo película también puede comprender talco como antiadhesivo. El recubrimiento de tipo película normalmente supone menos de aproximadamente un 5% en peso de la forma galénica.

El siguiente ejemplo y las figuras adjuntas servirán para ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla.

La Fig. 1 muestra un termograma de DSC de una mezcla 50/50 (en peso) de Kollidone VA64/Kollidone 90F (experimento realizado por duplicado);

La Fig. 2 muestra un gráfico de las temperaturas de transición vítrea de mezclas de Kollidone VA64/Kollidone 90F frente a la composición de la mezcla;

La Fig. 3 muestra un termograma de DSC de una mezcla 60/40 (en peso) de Kollidone VA64/Kollidone K17

(experimento realizado por duplicado);

La Fig. 4 muestra un termograma de DSC de una mezcla 40/60 (en peso) de Kollidone VA64/Kollidone K17 (experimento realizado por duplicado);

5 La Fig. 5 muestra un gráfico de las temperaturas de transición vítrea de mezclas de Kollidone VA64/Kollidone K17 frente a la composición de la mezcla.

Ejemplo:

Kollidone VA64 (copolímero de un 60% en peso del copolímero de *N*-vinilpirrolidona y un 40% en peso del copolímero de acetato de vinilo), Kollidone K17 (polivinilpirrolidona Mw entre 7000 y 11 000) y Kollidone 90F (polivinilpirrolidona Mw entre 1 000 000 y 1 5000 000) se adquirieron de BASF SE, Ludwigshafen, Alemania.

10 Se prepararon mezclas en polvo de Kollidone VA64/Kollidone 90F y Kollidone VA64/Kollidone K17, respectivamente, con relaciones de 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40, 70/30, 80/20, 90/10 (en peso) pesando los polímeros en cantidades apropiadas y mezclándolos en un molino de bolas a 50 Hz durante 30 segundos.

15 Se realizaron los análisis por DSC utilizando un instrumento DSC 1 de Mettler Toledo (Schwerzenbach, Suiza) controlado por un software STAR versión 9.10. Se midieron las muestras de las mezclas anteriores y de los polímeros puros que pesaron aproximadamente 6 mg en cápsulas de aluminio abiertas. Se registraron los termogramas entre 20 y 220 °C (entre 20 y 250 °C en una tercera ronda de mezclas de VA64/90 F) con una velocidad de 10 °C/min.

20 Las mezclas de Kollidone VA64/Kollidone 90F mostraron un carácter bifásico muy pronunciado con dos temperaturas de transición vítrea (remítase a la figura 1). Las temperaturas de transición vítrea separada se pueden atribuir a los polímeros individuales. Esto significa que la fusión de los polímeros no conllevó la mezcla de los polímeros a nivel molecular para obtener un sistema homogéneo que está constituido por una fase (tal como se define en la termodinámica). El calentamiento hasta 250 °C produjo resultados similares.

25 Cuando la proporción de Kollidone 90F en la mezcla superó un 50% en peso, la temperatura de transición vítrea Tg atribuible a Kollidone VA64 aumentó de aproximadamente 104 °C a aproximadamente 110 °C (remítase a la figura 2). Esto indica que una pequeña cantidad de Kollidone 90F se disolvió en Kollidone VA64. Por otra parte, la Tg atribuible a Kollidone 90F fue en gran medida independiente de la composición de la mezcla polimérica.

30 Las mezclas de Kollidone VA64 y Kollidone K17 mostraron una temperatura de transición vítrea única, que toma una posición intermedia entre las temperaturas de transición vítrea correspondientes de los polímeros individuales (remítase a las figuras 3, 5). En las mezclas que contenían un 20%, un 50% y un 60% en peso de Kollidone K17, se observó una pequeña transición, que se podría atribuir a Kollidone K17 (el termograma de la mezcla 60/40 de Kollidone VA64/Kollidone K17 se muestra en la figura 4). Sin embargo, la altura de la transición atribuible a Kollidone K17 fue significativamente más baja que la altura de la transición vítrea atribuible a la mezcla polimérica. Por lo tanto, se considera que la existencia de una segunda transición vítrea en estos experimentos estuvo provocada por heterogeneidades en la mezcla en polvo inicial.

35

REIVINDICACIONES

1. Una forma galénica farmacéutica que comprende un producto en dispersión sólida de al menos un principio activo dispersado en una composición portadora polimérica, comprendiendo la composición portadora polimérica
 - a) un homopolímero de vinilpirrolidona que tiene una distribución del peso molecular tal que al menos un 95% en peso del homopolímero tiene un peso molecular comprendido en el intervalo de 1000 a 13 000; y
 - b) un copolímero de vinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio ponderal de 5000 a 1 500 000.
2. La forma galénica de la reivindicación 1, donde el copolímero de vinilpirrolidona tiene una relación Mw/Mn en el intervalo de 1.5 a 5.0.
3. La forma galénica de la reivindicación 1 o 2 donde el copolímero de vinilpirrolidona comprende de un 20 a un 80% en peso de unidades de vinilpirrolidona, respecto al peso total del copolímero.
4. La forma galénica de la reivindicación 1 o 2, donde el copolímero de vinilpirrolidona es un copolímero de vinilpirrolidona y al menos un éster de vinilo.
5. La forma galénica de la reivindicación 4, donde el éster de vinilo es acetato de vinilo.
6. La forma galénica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el homopolímero de vinilpirrolidona está constituido por PVP K12 o PVP K17 o una mezcla de ambos.
7. La forma galénica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición portadora polimérica muestra una Tg única.
8. La forma galénica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la relación en peso de a) respecto a b) está en el intervalo de 5:95 a 50:50.
9. La forma galénica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el principio activo está dispersado a nivel molecular en la composición portadora polimérica.
10. La forma galénica sólida de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el producto en dispersión sólida comprende además al menos un aditivo seleccionado entre solubilizantes, reguladores del flujo, desintegrantes, agentes espesantes y lubricantes.
11. Un método para preparar una forma galénica sólida de la reivindicación 1 que comprende:
 - a) preparar una mezcla líquida que contiene el al menos un agente activo, la composición portadora polimérica y al menos un disolvente, y
 - b) eliminar el(los) disolvente(s) de la mezcla líquida para obtener un producto en dispersión sólida.
12. Un método para preparar una forma galénica sólida de la reivindicación 1 que comprende:
 - a) preparar un fundido homogéneo de dicho al menos un principio activo y la composición portadora polimérica, y
 - b) permitir que el fundido solidifique para obtener un producto en dispersión sólida.
13. El método de la reivindicación 12, que comprende además moler dicho producto en dispersión sólida y comprimir dicho producto en dispersión sólida para obtener un comprimido.

35

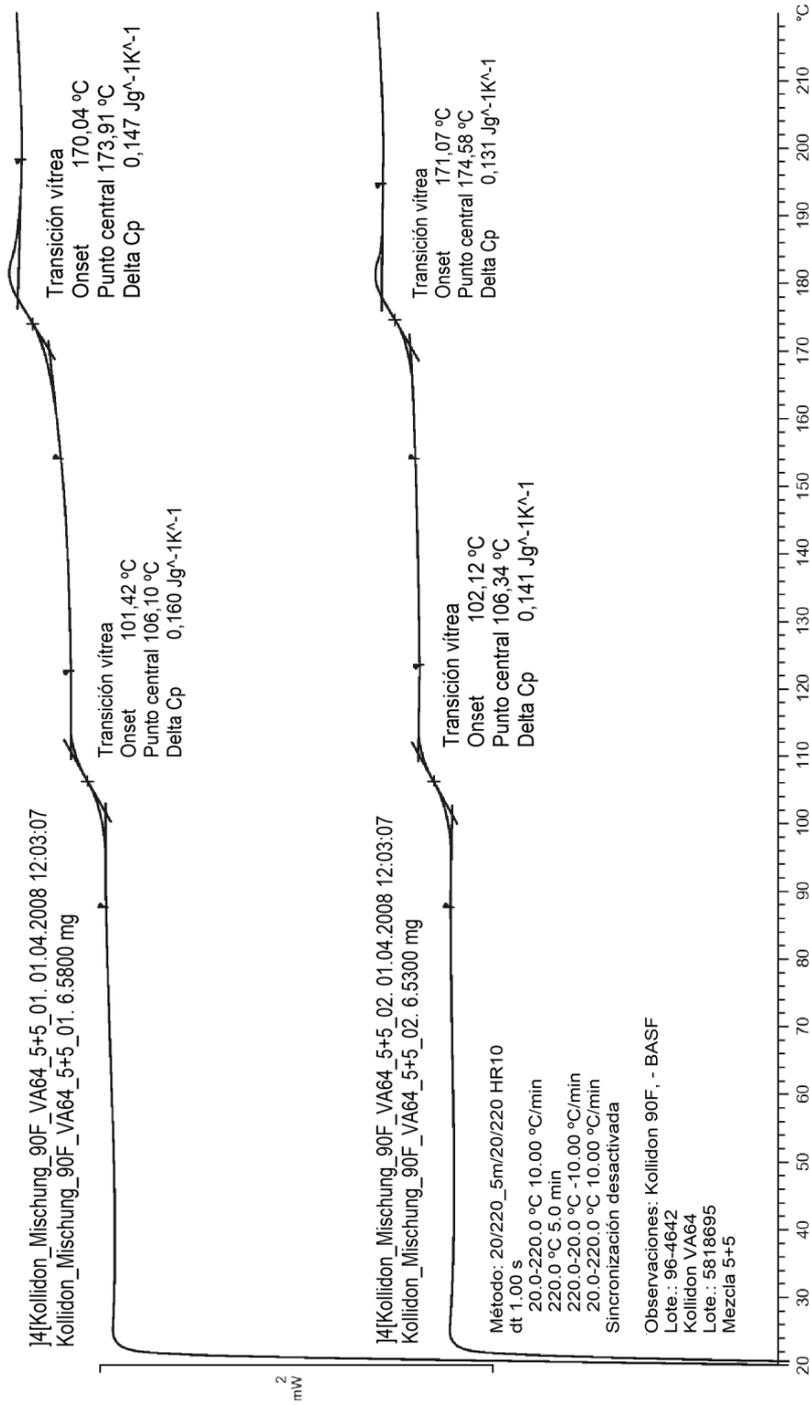


FIG. 1

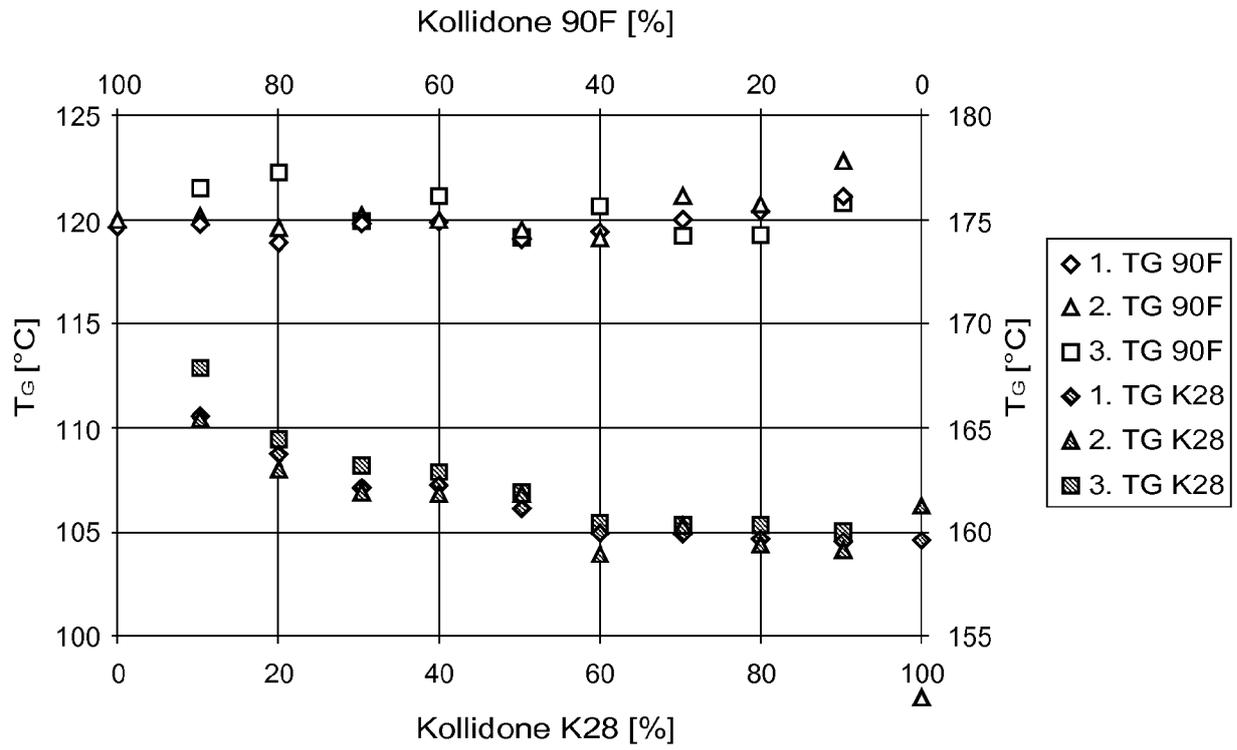


FIG. 2

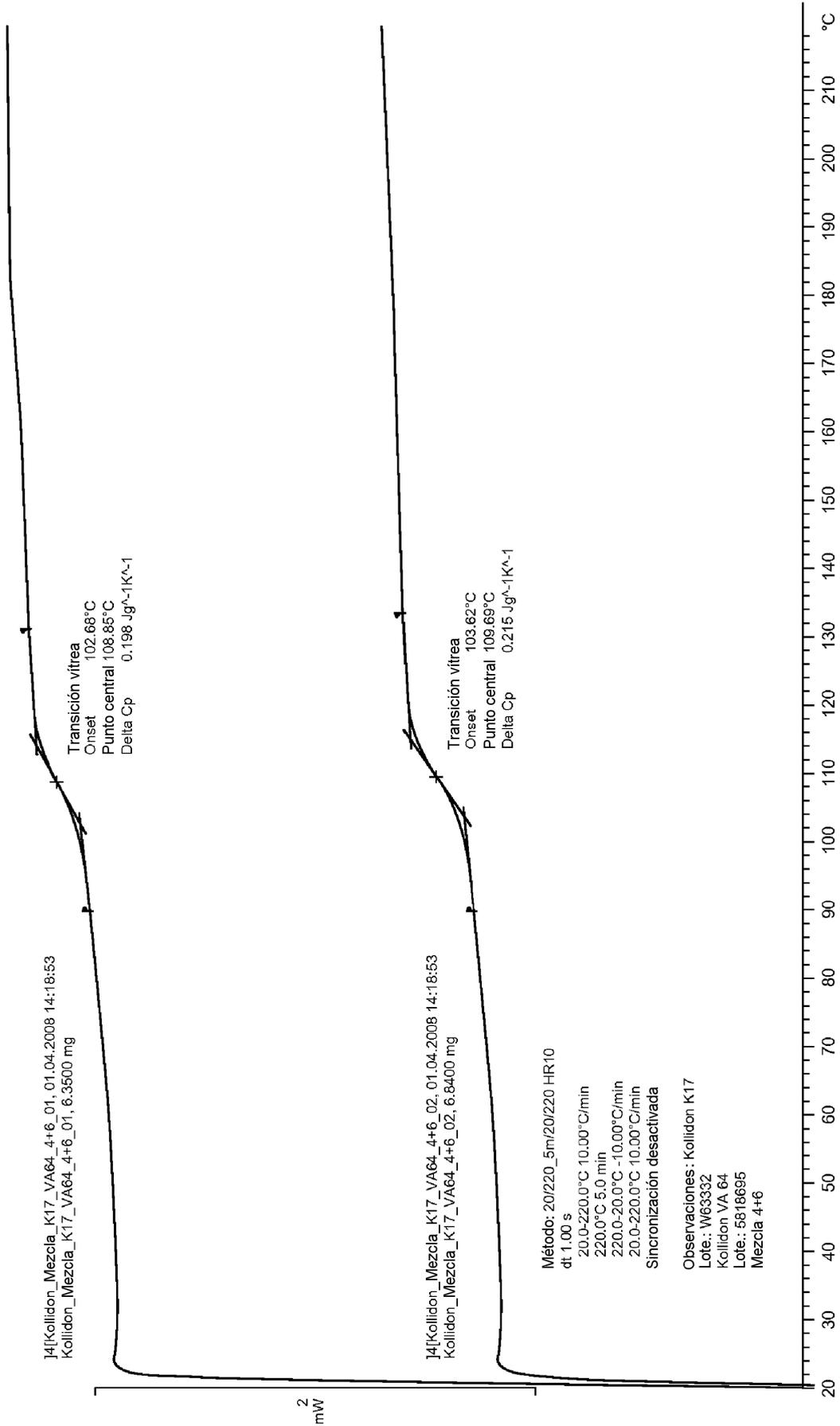


FIG. 3

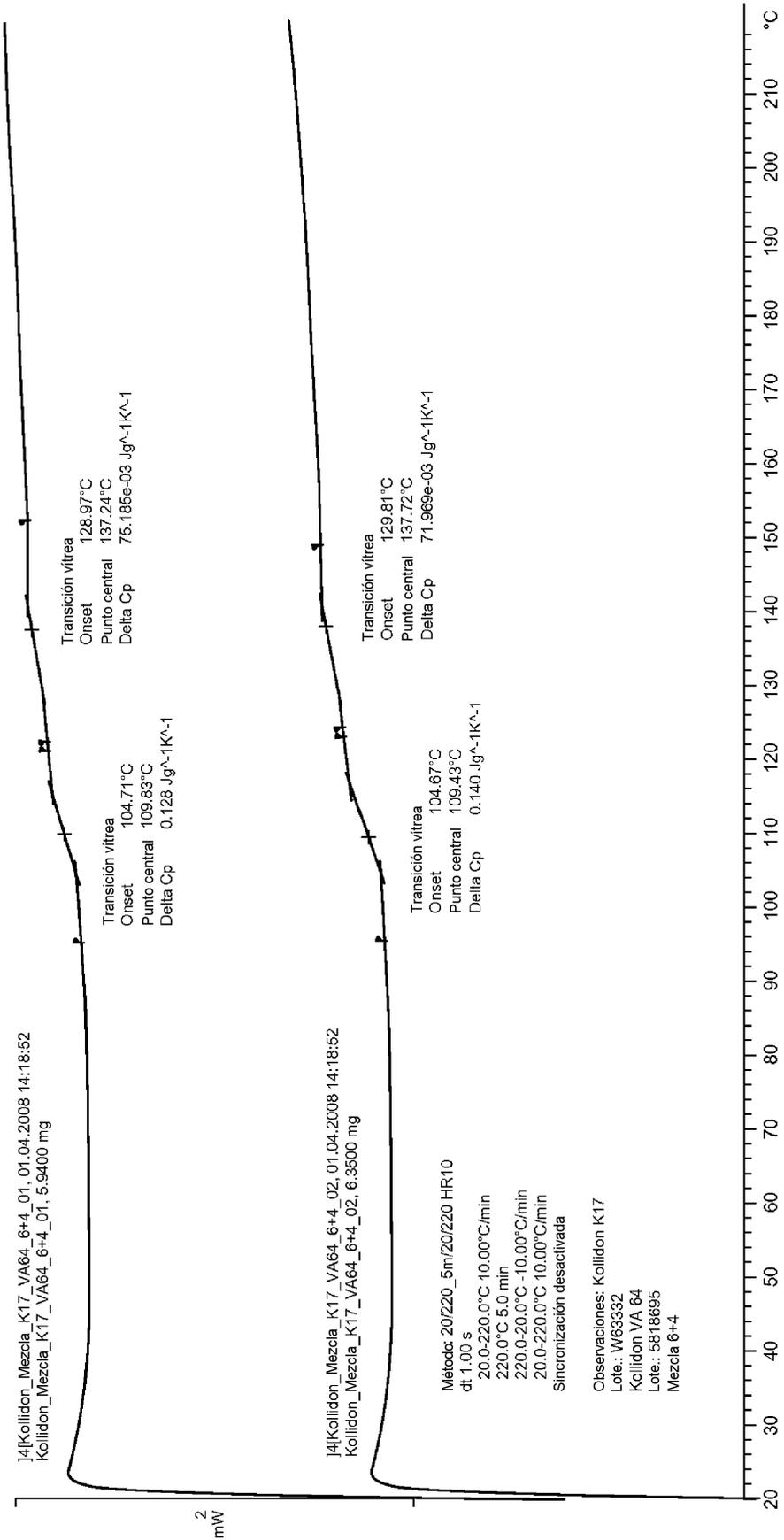


FIG. 4

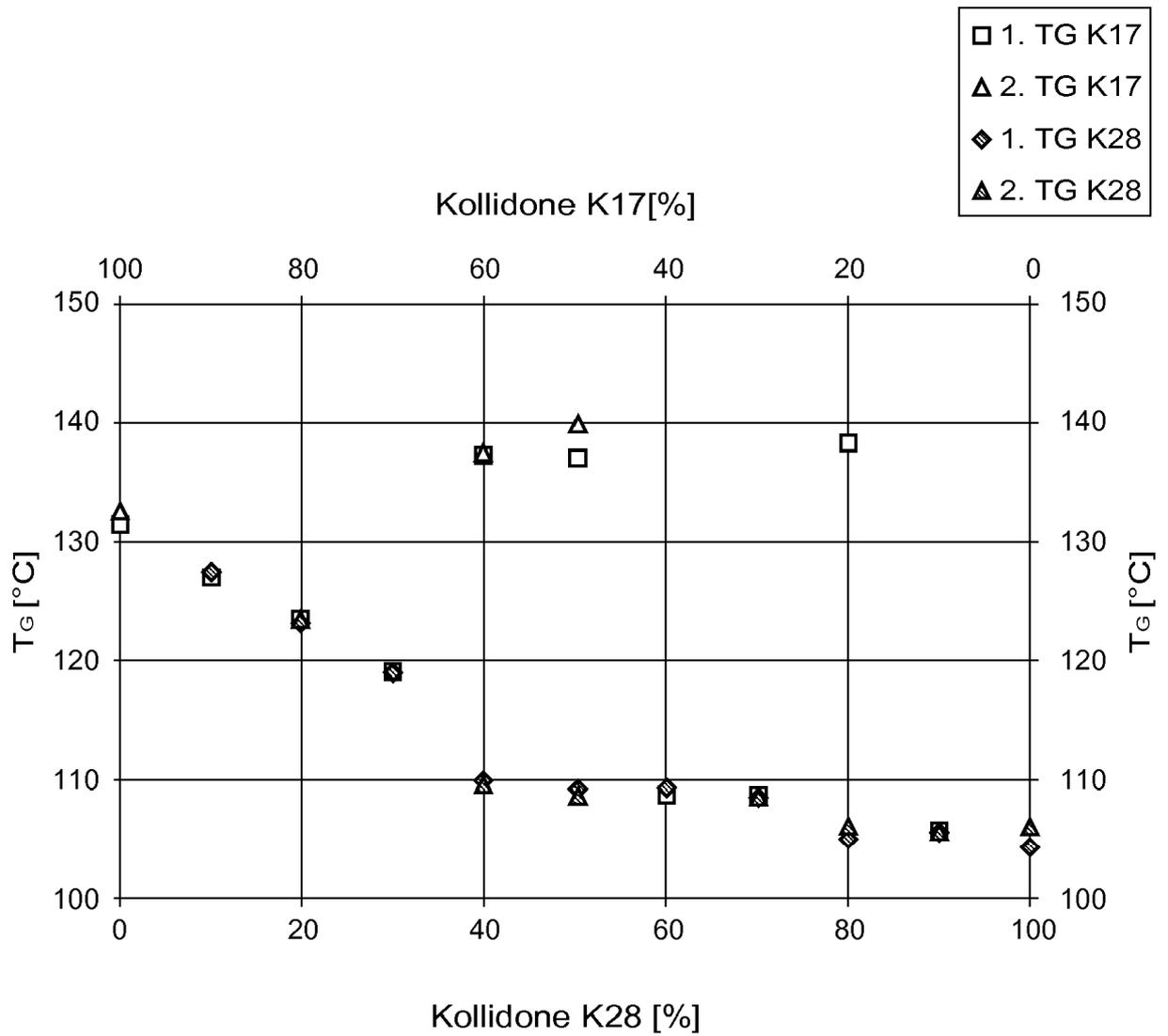


FIG. 5