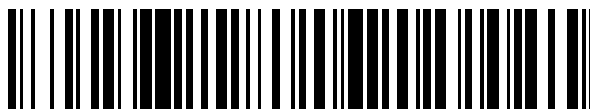


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 182**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
C09D 139/06 (2006.01)
C09J 139/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014** **PCT/US2014/024956**
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014** **WO14165246**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 14778989 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019** **EP 2968578**

54 Título: **Composición polimérica revestida de sílice coprocesada**

30 Prioridad:

12.03.2013 US 201361777604 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.01.2020

73 Titular/es:

HERCULES LLC (100.0%)
500 Hercules Road
Wilmington, DE 19808, US

72 Inventor/es:

TEWARI, DIVYA;
TITOVA, YEVGENIYA A.;
BEISSNER, BRAD y
DURIG, THOMAS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 738 182 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

Composición polimérica revestida de sílice coprocesada

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición de excipiente coprocesada y a un método para producir la misma. La presente invención se refiere particularmente a un excipiente coprocesado que comprende un polímero derivado de vinil lactama y un agente de coprocesamiento desaglomerado.

10 Antecedentes de la invención

Los polvos excipientes frecuentemente exhiben un mal comportamiento de flujo y compactación. Diversas técnicas tales como la granulación húmeda, el secado por pulverización, la mecanofusión y la molienda se han empleado para mejorar el comportamiento del flujo y la compactación.

La Patente de EE.UU. N.º 4.734.285 asignada a Dow Chemical Company desvela comprimidos sólidos de liberación retardada de una composición terapéuticamente activa y un proceso para preparar tal composición. Las partículas finas, que puede pasar a través de un tamiz de malla 100 (tamaño de malla de 149 micrómetros) y preferentemente una malla 140 (tamaño de malla de 105 micrómetros), de éter de hidroxipropil metilcelulosa están presentes como un excipiente en la composición del comprimido. Estas partículas finas son muy pequeñas en tamaño y muestran pobres propiedades de flujo. El pobre flujo de partículas puede llevar a la consolidación del lecho de polvo en el equipo de procesamiento, tales como contenedores de almacenamiento y tolvas de suministro de prensa de comprimidos. Los problemas pueden incluir una mayor inconsistencia en el peso del comprimido o la resistencia a la trituración del comprimido de comprimido a comprimido, así como una inconsistencia en la cantidad de principio activo incorporada en cada forma de dosificación.

WO2004/022601 asignado a JRS Pharma LP y la Patente de EE.UU. N.º 5.585.115 asignada a Edward H. Mendell Co., Inc. desvela una mezcla de celulosa microcristalina aglomerada que contiene dióxido de silicio, supuestamente habiendo mejorado la compresibilidad. La divulgación establece que el dióxido de silicio es un componente crítico para mejorar la compresibilidad. El proceso de dos etapas descrito incluye granulación por pulverización seguida de granulación en húmedo. Los gránulos preparados en este proceso se secan adicionalmente usando calor, lo cual no es ventajoso. Sin embargo, la granulación consume mucho tiempo y añade costes al proceso, debido al tiempo perdido, el trabajo adicional, el consumo de energía y el equipo adicional requerido.

En la técnica se conocen diversos procedimientos para la molienda por secado de derivados de celulosa húmedos, tal como se describe en las solicitudes de patente GB 2262527A; EP 0 824 107 A2; EP-B 0 370 447 (equivalente a la Patente de EE.UU. N.º 4.979.681); EP 1 127 895 A1 (equivalente a la Patente de EE.UU. N.º 6.509.461); EP 0 954 536 A1 (equivalente a la Patente de EE.UU. N.º 6.320.043); WO96/00748 A1; WO2011/046679 (equivalente al documento US 2012/187225) y WO2012/138532.

El documento US2012/160944A1 asignado a ICEUTICA PTY LTD desvela un método para producir polvos de nano y micropartículas de un material biológicamente activo que tiene propiedades mejoradas de manejo del polvo mediante el proceso de molienda en seco.

El documento WO2012/116402A1 asignado a University of Monash desvela polvos aglutinantes para uso en el procesamiento de material en polvo y procesos para su preparación mediante el uso de técnicas como el secado por pulverización y la mecanofusión. Estos procesos dan lugar a la reducción en el tamaño de partícula del polímero. Además, estos procesos son costosos y requieren mucho tiempo.

El documento US2012/0178822A asignado a ISP INVESTMENTS INC divulga el coprocesamiento de PVP y silicato de calcio mediante el uso del molino de bolas, secado por pulverización o secado por congelación.

El aumento en el flujo de polímeros de celulosa mediante la co-molienda de celulosa microcristalina con nano sílice se describe en J. Pharm. Sci. Nov 2011; 100(11):4943-52, Chatteraj S, Shi L, Sun CC.

Además, el secado por pulverización, la mecanofusión, la impactación magnética asistida, el hibridante y el esmerilado requieren instrumentos especializados que comúnmente no están disponibles en las unidades de fabricación.

De manera sorprendente, se ha descubierto que la densidad aparente y la fluidez de los polímeros derivados de vinil lactama pueden aumentarse mediante un nuevo proceso continuo que comprende el coprocesamiento del polímero y un agente de coprocesamiento que usa alto cizallamiento.

De esta manera, la presente invención se refiere a una composición de excipiente coprocesada que comprende un polímero derivado de vinil lactama y un agente de coprocesamiento desaglomerado. El excipiente coprocesado se

prepara en un proceso continuo y tiene una excelente capacidad de compactación y propiedades de flujo mejoradas según lo medido por el aumento del número de flujo de Johanson de 1,1 a 5,0 veces, se caracteriza por una cohesión Brookfield de menos de 0,12 kPa y una densidad aparente de al menos 0,249 g/ml. El agente de coprocesamiento es sílice ahumada, sílice coloidal, dióxido de silicio, silicato de calcio o una combinación de los mismos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un excipiente coprocesado que comprende un polímero derivado de vinil lactama o una mezcla y un agente de coprocesamiento desaglomerado de acuerdo con las reivindicaciones. El excipiente coprocesado se prepara en un proceso continuo y tiene una cohesión Brookfield de menos de 0,12 kPa y una densidad aparente de al menos 0,249 gramos/mililitro y una propiedad de flujo medida por el aumento del número de flujo de Johanson de 1,1 a 5,0 veces.

El polímero derivado de vinil lactama usado en la presente invención se selecciona del grupo que comprende N-vinil-2-pirrolidona, poli(vinil pirrolidona), polivinil poli pirrolidona, N-vinil-2-caprolactama, N-vinil-3-metil-2-pirrolidona, N-vinil-3-metil-2-caprolactama, N-vinil-4-metil-2-pirrolidona, N-vinil-4-metil-2-caprolactama, N-vinil-5-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5,5-dimetil-2-pirrolidona, N-vinil-3,3,5-trimetil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-5-etil-2-pirrolidona, N-vinil-3,4,5-trimetil-3-etil-2-pirrolidona, N-vinil-7-metil-2-caprolactama, N-vinil-7-etil-2-caprolactama, N-vinil-3,5-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-4,6-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-3,5,7-trimetil-2-caprolactama y/o combinaciones de los mismos.

El agente de coprocesamiento se selecciona de sílice ahumada, sílice coloidal, dióxido de silicio, silicato de calcio o una combinación de los mismos.

El polímero derivado de lactama está presente en una cantidad de aproximadamente el 90,0 % a aproximadamente el 99,9 %. El agente de coprocesamiento está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 10,0 % p/p de la composición de excipiente coprocesada total.

En una de las realizaciones particulares, la relación en peso del polímero derivado de la lactama al agente de coprocesamiento es aproximadamente 90:10, 95:5, 98:2, 99:1 o incluso 99,9 a 0,1.

El excipiente coprocesado de la presente invención se combina adicionalmente con un principio activo o funcional seleccionado de pinturas y revestimientos, cuidado personal, detergentes, productos farmacéuticos, nutracéuticos, materiales cerámicos, aislantes, alimentos para mascotas, alimento animal y alimento humano, productos agrícolas, adhesivos, galvanoplastia, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos y electrónicos.

Otro aspecto más de la presente invención proporciona un proceso para preparar un excipiente coprocesado que comprende las etapas de:

- i. desaglomerar el agente de coprocesamiento usando una cizalla en una magnitud de al menos 0,01 kW-h/kg;
- ii. pasar la mezcla de polímeros derivados de la lactama y el agente de coprocesamiento desaglomerado a través de un mezclador con un tiempo de residencia de partículas promedio de >1 segundo;
- iii. someter los dos componentes anteriores a pasar a través de un molino universal;
- iv. mantener un tiempo promedio de residencia de partículas dentro del sistema de molino universal para ser >1 segundos completado por un proceso de reciclaje continuo; y
- v. obtener el excipiente coprocesado que tiene una cohesión de Brookfield de menos de 0,12 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 gramos/mililitro y una propiedad de flujo medida por el número de caudal de Johanson aumentó de 1,1 a 5,0 veces.

En una realización preferida, el molino universal consiste en un rotor con velocidad de punta de aproximadamente 15 metros/segundo a aproximadamente 150 metros/segundo y un tamaño de pantalla de aproximadamente 0,2 milímetros a aproximadamente 0,9 milímetros.

La composición se puede utilizar en diversas aplicaciones industriales, incluyendo pinturas y revestimientos, cuidado personal, detergentes, productos farmacéuticos, nutracéuticos, materiales cerámicos, aislantes, alimentos para mascotas, alimento animal y alimento humano, productos agrícolas, adhesivos, galvanoplastia, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos y electrónicos.

En una realización preferida, la composición se usa en productos farmacéuticos.

En una realización preferida, la composición está formulada en una forma de dosificación oral, tal como un comprimido, por granulación seca, compresión directa o procesamiento por extrusión en caliente.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica directamente compresible que comprende un principio farmacéutico activo y un excipiente coprocesado.

Otro aspecto más de la presente invención proporciona un proceso de compresión directa que comprende las etapas de

- 5 i) mezclar un principio farmacéutico activo, el excipiente coprocesado descrito anteriormente y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables para producir una mezcla con propiedades de flujo mejoradas y
- ii) comprimir la composición resultante para obtener un producto con una uniformidad mejorada del contenido de fármaco y una capacidad de compactación mejorada.

- 10 En una realización preferida, la composición farmacéutica directamente compresible se formula en formas de dosificación de liberación modificada, de liberación controlada, de liberación sostenida, de liberación inmediata, de liberación prolongada.

- 15 La presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica directamente compresible que comprende mezclar el ingrediente farmacéutico activo, teniendo el excipiente coprocesado una cohesión Brookfield de menos de 0,12 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 gramo/mililitro y una propiedad de flujo medida por el número de índice de flujo de Johanson aumentó de 1,1 a 5,0 veces y opcionalmente uno o más adyuvantes y la compresión de los componentes resultantes para obtener una composición farmacéutica directamente compresible.

20 Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 representa un diagrama de un molino universal y sus diversas partes
- 25 La Figura 2 representa un diagrama de un STYLCAM 200R, una prensa de comprimidos rotativa de un solo golpe
- La Figura 3 representa un flujo mejorado como resultado de la baja cohesión de Brookfield interpartícula

Descripción detallada de la invención

- 30 Los polímeros típicos usados para las formulaciones de compresión directa tienen una naturaleza fibrosa, tamaño de partícula pequeño, fuerte cohesión entre partículas y carga superficial, lo que da lugar a un flujo pobre en el proceso de unidad farmacéutica. Los formuladores a menudo tienen que usar una etapa de granulación para superar estos desafíos para el flujo de polvo. El flujo de polvo se ve afectado por las fuerzas gravitacionales (influenciadas por la densidad aparente) y la cohesión entre partículas y se necesita un equilibrio entre los dos para mejorar el flujo (como se muestra en la Figura 3). Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los inventores de la presente invención descubrieron que la fluidez aumentada se observa cuando un aditivo se coprocesa con el polvo polimérico cuya fluidez debe aumentarse. La tasa de flujo mejorada de casi 5 veces se logró como resultado de una cohesión entre partículas muy baja y una mayor densidad aparente.

- 40 Hay varias ventajas para el uso del excipiente coprocesado de la presente invención: (i) reducción del tiempo de procesamiento y los costes de producción, no es necesaria ninguna inversión de capital adicional para adoptar esta técnica de mejora de flujo; (ii) flujo de polvo mejorado; (iii) uniformidad de contenido mejorada (iv) perfiles de disolución comparables con otros grados poliméricos comerciales disponibles en el mercado; (v) el presente proceso es rápido, continuo y escalable. Por lo tanto, se puede adoptar fácilmente durante el desarrollo y la fabricación de
- 45 productos farmacéuticos.

- A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo o números enteros o etapas indicados, pero no la exclusión
- 50 de ningún otro número entero o etapa o grupo o números enteros o etapas.

Las formas en singular "un/uno", "un/una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

- 55 En todos los aspectos, las realizaciones y los ejemplos descritos en este documento están abarcados por el término "invención".

- Como se usa en el presente documento, el término "m/s" se refiere a las unidades de velocidad del rotor en metros por segundo.

- 60 Como se usa en el presente documento, el término "mm" se refiere a las unidades de tamaño de malla en milímetros.

- 65 Como se usa en el presente documento, el término "densidad aparente" se refiere a la densidad aparente (DA) se define como la proporción de volumen aparente a la masa del material tomado, denominada densidad aparente sin explotar y también la relación entre el volumen extraído y la masa del material tomado, llamada densidad aparente.

Un procedimiento útil para medir estas densidades aparentes se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos 24. Test 616 "Bulk Density and Tapped Density", United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, Maryland, 1999.

- 5 Como se usa en el presente documento, la frase "Indicador de tasa de flujo" se refiere a un instrumento fabricado por Johanson que se usó para caracterizar propiedades tales como FRI (índice de tasa de flujo), FDI (índice de densidad de flujo), BDI (índice de densidad del contenedor) y SBI (índice de retroceso de resorte).

10 Como se usa en el presente documento, la frase "número de tasa de flujo de Johanson" se refiere al índice de tasa de flujo (FRI), que es una medida de la velocidad de flujo limitante de un polvo a través de un recipiente después de la desaireación. La dirección negativa para el FRI es una disminución. El FRI también es útil para correlacionar los tamaños de partícula y la distribución de tamaño si el tamaño de partícula medio permanece constante. Un FRI más bajo indica un tamaño de partícula más pequeño o una distribución de tamaño más amplia si el tamaño medio permanece sin cambios.

15 Como se usa en el presente documento, el término "desaglomeración" se refiere a un proceso de ruptura o dispersión de lo que se ha aglomerado, agregado o agrupado juntos.

20 El término "composición de excipiente coprocesado" como se usa en el presente documento, se refiere a un excipiente coprocesado que es una combinación de dos o más excipientes compendiales o no compendiales diseñados para modificar físicamente sus propiedades de una manera que no se puede lograr con una mezcla física simple y sin un cambio químico significativo.

25 Como se usa en el presente documento, la frase "Molino universal" se refiere a un molino de impacto fino de alta velocidad para la molienda en seco o desaglomeración de varios productos. En particular, el molino se utiliza como un molino de impacto del rotor, que se caracteriza por un proceso de impacto entre el rotor y un estator (tal como una pantalla). El material y el aire entran en el molino y están sujetos a fuerzas centrífugas del rotor; posteriormente, el batidor de impacto fuerza el material a través del espacio de fresado provisto por el estator (pista de molienda y pantalla). Diversas configuraciones del rotor/batidor de impacto incluyen el batidor de ala y el rotor de explosión.

30 Como se usa en el presente documento, el término "Mezclador" se refiere a un mezclador de cinta de hélice simple o doble continua con un tiempo de residencia de al menos un segundo; o un mezclador con capacidad similar que permite mezclar en un proceso continuo, un tiempo de residencia de al menos un segundo y una velocidad del eje de 10-30 rotaciones por minuto.

35 La frase "Cohesión de Brookfield" como se usa en el presente documento, se refiere a la resistencia de falla medida en una fuerza de compresión aplicada en la prueba de consolidación de tiempo del probador de flujo de polvo Brookfield (ASTM D6128). En realizaciones preferidas, la cohesión de Brookfield de la composición de esta invención es menor que 0,10 kPa y más preferentemente menor que 0,08 kPa.

40 El término "compactación" como se usa en el presente documento, es un proceso simultáneo de compresión y consolidación de un sistema bifásico (sólido-aire) debido a la fuerza aplicada.

45 Como se usa en el presente documento, la frase "Compresión directa" o "DC" se refiere a la obtención de una formulación al comprimir y moldear directamente un polvo de materia prima. Este proceso se describe en publicaciones como *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (Tercera edición) (Leon Lachman, et al.: LEA & FEBIGER 1986) y *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* Volumen 1 (Segunda Edición) (Herbert A. Lieberman, et al.: MARCEL DEKKER INC. 1989).

50 Como se usa en el presente documento, la frase "proceso continuo" se refiere a la producción que no se ejecuta en forma discontinua sino de manera constante, tal como la producción en una mezcla continua. En procesos no continuos, es decir, procesos de producción por lotes, la inserción de las materias primas en la máquina/molino y la posterior descarga de la nueva composición producida desde la máquina/molino ocupa demasiado tiempo para hacer posible la producción a bajo coste. La importancia del término "producción continua" aquí es la implicación de las ventajas obtenidas por una línea de ensamblaje en cada etapa caracterizado por un tiempo de residencia promedio.

La presente invención proporciona un excipiente coprocesado que comprende un polímero derivado de vinil lactama o una mezcla y un agente de coprocesamiento desaglomerado.

60 El excipiente coprocesado se prepara en un proceso continuo y tiene una densidad aparente de al menos 0,249 gramos/mililitro y una propiedad de flujo mejorada según lo medido por el número de flujo de Johanson aumentado de 1,1 a 5,0 veces. El agente de coprocesamiento es sílice ahumada, sílice coloidal, dióxido de silicio, silicato de calcio o una combinación de los mismos.

65 Los polímeros derivados de vinil lactama útiles en la práctica de la presente invención se seleccionan del grupo que

comprende N-vinil-2-pirrolidona, poli(vinil pirrolidona) (PVP), polivinil poli pirrolidona (PVPP), N-vinil-2-caprolactama, N-vinil-3-metil-2-pirrolidona, N-vinil-3-metil-2-caprolactama, N-vinil-4-metil-2-pirrolidona, N-vinil-4-metil-2-caprolactama, N-vinil-5-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5,5-dimetil-2-pirrolidona, N-vinil-3,3,5-trimetil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-5-etil-2-pirrolidona, N-vinil-3,4,5-trimetil-3-etil-2-pirrolidona, N-vinil-7-metil-2-caprolactama, N-vinil-7-etil-2-caprolactama, N-vinil-3,5-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-4,6-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-3,5,7-trimetil-2-caprolactama y/o combinaciones de los mismos.

El término "Polivinilpirrolidona (PVP)" como se usa en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones, se refiere a un polímero disponible en diferentes calidades farmacéuticas. Una fuente particularmente preferida de polivinilpirrolidona es Ashland Specialty Ingredients (Wilmington, Delaware), que comercializa "PVP" con el nombre comercial de Plasdone™ Povidone.

Los términos "Polivinil polipirrolidona" o "Crosopovidona" como se usan en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones, se refiere a un polímero disponible en diferentes calidades farmacéuticas. Una fuente particularmente preferida de polivinilpirrolidona reticulada es Ashland Specialty Ingredients (Wilmington, Delaware), que comercializa "PVPP" con el nombre comercial de Polyplasdone XL®, Polyplasdone XL-10®, Polyplasdone INF-10, Polyplasdone ultra y Polyplasdone ultra 10.

La sílice útil en la práctica de la presente invención se selecciona del grupo que comprende sílice ahumada, sílice coloidal, dióxido de silicio, silicato de calcio y/o combinaciones de los mismos.

La sílice útil en la práctica de la presente invención es dióxido de silicio, particularmente dióxido de silicio coloidal que tiene un tamaño de partículas particularmente menor de 500 nm, más particularmente menor de 400 nm. Aquellos expertos en la materia apreciarán que el nombre y/o el método de preparación del dióxido de silicio utilizado en la presente invención no es determinante de la utilidad del producto. Por el contrario, se ha descubierto sorprendentemente que son las características físicas del dióxido de silicio las que son críticas. En particular, se ha descubierto que el dióxido de silicio tiene un tamaño de partícula relativamente grande (y un área de superficie correspondientemente pequeña), tales como gel de sílice, no es útil en la presente invención. La sílice en sí es un polvo de submicras, mullido, ligero, suelto, blanco azulado, inodoro e insípido que está disponible en el mercado de varias fuentes, incluyendo Cabot Corporation (bajo el nombre comercial Cab-O-Sil); Degussa, Inc. (bajo el nombre comercial Aerosil®); E.I. DuPont & Co.; y W.R. Grace & Co. El dióxido de silicio coloidal también se conoce como sílice coloidal, "sílice pirógena", sílice ahumada amorfa, dióxido de silicio, sílice amorfa, ácido silícico anhidro ligero, anhídrido silícico y dióxido de silicio ahumado, entre otros. Sin embargo, la cantidad de dióxido de silicio incluida en las aplicaciones farmacéuticas es limitada y está en el intervalo del 0,01-1 % en peso. Handbook of Pharmaceutical Excipients. COPYRIGHT. 1986 American Pharmaceutical Association, página 255.

En realizaciones adicionales, el polímero derivado de la lactama está presente en una cantidad de aproximadamente el 90,0 % a aproximadamente el 99,9 % y el agente de coprocesamiento está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 10,0 % p/p o la composición de excipiente coprocesada total.

En una realización particular, la relación en peso del polímero derivado de la lactama al agente de coprocesamiento es aproximadamente 90:10, 95:5, 98:2, 99:1 o incluso 99,9 a 0,1. Como alternativa, la cantidad de agente de coprocesamiento se puede expresar como % p/p, del polímero derivado de la lactama, por ejemplo, 0,1 %, 0,25 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,0 %, 2,5 %, 5 % o 10 %.

El presente excipiente coprocesado se puede combinar adicionalmente con un principio activo o funcional seleccionado de pinturas y revestimientos, cuidado personal, detergentes, productos farmacéuticos, nutracéuticos, materiales cerámicos, aislantes, alimentos para mascotas, alimento animal y alimento humano, productos agrícolas, adhesivos, galvanoplastia, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos y electrónicos.

La presente invención proporciona un proceso continuo para preparar un excipiente coprocesado que comprende las etapas de

- i. desaglomerar el agente de coprocesamiento usando una cizalla en una magnitud de al menos 0,01 kW-h/kg;
- ii. pasar un polímero derivado de la lactama y el agente de coprocesamiento desaglomerado a través de un mezclador con un tiempo de residencia de partículas promedio de >1 segundo;
- iii. someter los dos componentes anteriores a pasar a través de un molino universal;
- iv. mantener un tiempo promedio de residencia de partículas dentro del sistema de molino universal para ser >1 segundos completado por un proceso de reciclaje continuo; y
- v. obtener el excipiente coprocesado que tiene una cohesión de Brookfield de menos de 0,12 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 gramos/mililitro y una propiedad de flujo medida por el número de caudal de Johanson aumentó de 1,1 a 5,0 veces.

En realizaciones adicionales, el molino universal consiste en un rotor con velocidad de punta de aproximadamente 15 metros/segundo a aproximadamente 150 metros/segundo y un tamaño de pantalla de aproximadamente 0,2 milímetros a aproximadamente 0,9 milímetros.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica compresible directa que comprende un principio farmacéutico activo, que no es más del 1,0 % del excipiente coprocesado y opcionalmente uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. El proceso de compresión directa comprende las etapas de

- i. mezclar el principio farmacéutico activo, teniendo el excipiente coprocesado una cohesión Brookfield de menos de 0,12 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 gramos/mililitro y una propiedad de flujo medida por el aumento del número de flujo de Johanson de 1,1 a 5,0 veces y opcionalmente uno o más adyuvantes sin añadir una cantidad sustancial de disolvente o calor añadido; y
- ii. comprimir los componentes resultantes para obtener una composición farmacéutica directamente compresible.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica compresible directa que comprende un principio farmacéutico activo, el excipiente coprocesado descrito anteriormente y opcionalmente uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona un proceso de compresión directa que comprende las etapas de,

- i. mezclar el principio farmacéutico activo, el excipiente coprocesado que tiene una cohesión Brookfield de menos de 0,12 kPa de densidad aparente de al menos 0,249 gramos/mililitro y una propiedad de flujo mejorada según lo medido por el flujo de Johanson de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5,0 veces, y opcionalmente uno o más adyuvantes sin añadir una cantidad sustancial de disolvente o calor añadido; y

- ii. comprimir los componentes resultantes para obtener una composición farmacéutica directamente compresible.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1: Coprocesamiento de polivinilpirrolidona ("Plasdone" o "PVP") y sílice desaglomerada (Cab-O-Sil).

El coprocesamiento se realizó mediante la molienda conjunta de polivinilpirrolidona en polvo (Grado: Plasdone) con sílice. El revestimiento de sílice de la polivinilpirrolidona (Plasdone) se realizó mediante dilución geométrica del polímero en polvo con sílice tamizando y luego pasando a través de una licuadora y luego a través de un molino universal, que está equipado con un impulsor romo. Las etapas incluyen la desaglomeración del polvo de sílice y, posteriormente, al menos con un revestimiento parcial de sílice sobre el polímero en polvo. La velocidad del impulsor fue de 3000 rpm y el tamaño de la pantalla fue de 0,5 mm y el tamaño de la malla es de 35 con 0,0075 pulgadas durante el proceso.

Ejemplo 2: Coprocesamiento de polivinilpirrolidona reticulada ("Crospovidone") y sílice.

El mismo proceso descrito en el Ejemplo 1 se repitió con polivinilpirrolidona reticulada ("PVPP") y sílice reemplazando el tamaño de malla a 50.

Ejemplo 3: Medición de la caracterización del flujo de polímeros mediante el uso del indicador de velocidad de flujo de Johanson

Todos los componentes de la celda de prueba y los pistones de la máquina fueron limpiados. Las conexiones de aire y la presión de aire se verificaron y la presión de aire se mantuvo a 25 psi. Se midió y registró el peso de la celda de ensayo vacía. La muestra de polivinilpirrolidona reticulada se esponjó para formar grumos de ruptura y llevar el material a la densidad aparente mínima. La muestra se cargó y se distribuyó uniformemente con una cuchara. La muestra se cargó justo por encima de la parte superior del borde. La celda se mantuvo en un ángulo de 90 ° y se eliminó el exceso de material. Se midió el peso de la muestra con polímero. También se midieron medidas similares para otros polímeros. Todas las mediciones de la muestra se enumeraron en la Tabla 2 (Modelo Best-Nr: JR FLW; N.º de serie: FLW 33S)

Ejemplo 4: Medición de la caracterización del flujo de polímeros recubiertos de sílice mediante el uso del indicador de velocidad de flujo Johanson

El mismo proceso que se describió en el Ejemplo 3 se repitió reemplazando la muestra de polímero con una muestra de polímero revestida de sílice. Todas las medidas de la muestra fueron listadas en la Tabla 2.

Tabla 2: Características de flujo y cohesión de las muestras

Excipiente	Condiciones de procesamiento		Caracterización del flujo (Índice de velocidad de flujo de Johanson (lb/min))	Cohesión Brookfield Coeficiente (kPa)
	RPM (Rotaciones por minuto)	Tamaño de pantalla		
Plasdone	control		221	0,221
Plasdone DC	3000	0,5	276	0,061

(continuación)

Excipiente	Condiciones de procesamiento		Caracterización del flujo (Índice de velocidad de flujo de Johanson (lb/min))	Cohesión Brookfield Coeficiente (kPa)
	RPM (Rotaciones por minuto)	Tamaño de pantalla		
Crospovidone	control		97	0,186
CrospovidoneDC	3000	0,3	186	0,111

Ejemplo 5: Preparación de comprimidos farmacéuticos.

- 5 Se preparó un comprimido farmacéutico usando Plasdone™ convencional y Plasdone™ DC. La fórmula del comprimido fue:

Tabla 4: Composición del comprimido

Composición del comprimido		Nivel de adición (%)
Convencional	Inventión	
Plasdone®	Plasdone® DC	50
Teofilina		25
Lactosa Fastflo®		24,5
Estearato de magnesio		0,5
Total		100

- 10 Se midió la **dureza de las formulaciones de comprimidos que comprenden** Plasdone® convencional y Plasdone® DC y se descubrió que eran al menos 20 N.

La compatibilidad de los comprimidos que contienen el excipiente comprimido de esta invención puede ser de al menos 20 N sobre comprimidos con cantidades comparables de los mismos excipientes incorporados.

- 15 La presente invención también proporciona aplicaciones del excipiente coprocesado en pinturas y recubrimientos, cuidado personal, detergentes, productos farmacéuticos, nutracéuticos, alimentos para mascotas, alimentos para animales, productos agrícolas, adhesivos, galvanoplastia, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos, materiales cerámicos, aislantes y electrónicos.

20

REIVINDICACIONES

1. Un proceso continuo para preparar un excipiente coprocesado que comprende las etapas de:

- 5 i. desaglomerar el agente de coprocesamiento usando una cizalla en una magnitud de al menos 0,01 kW-hora/kilogramo; en donde el agente de coprocesamiento se selecciona de sílice ahumada, sílice coloidal, dióxido de silicio, silicato de calcio y combinaciones de los mismos;
- 10 ii. pasar un polímero derivado de la lactama y el agente de coprocesamiento desaglomerado a través de un mezclador con un tiempo de residencia de partículas promedio de >1 segundo; en donde el polímero derivado de vinil lactama se selecciona del grupo que consiste en N-vinil-2-pirrolidona, poli(vinil pirrolidona), polivinil poli pirrolidona, N-vinil-2-caprolactama, N-vinil-3-metil-2-pirrolidona, N-vinil-3-metil-2-caprolactama, N-vinil-4-metil-2-pirrolidona, N-vinil-4-metil-2-capro-lactama, N-vinil-5-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5,5-dimetil-2-pirrolidona, N-vinil-3,3,5-trimetil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-5-etil-2-pirrolidona, N-vinil-3,4,5-trimetil-3-etil-2-pirrolidona, N-vinil-7-metil-2-caprolactama, N-vinil-7-etil-2-caprolactama, N-vinil-3,5-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-4,6-dimetil-2-caprolactama, N-vinil-3,5,7-trimetil-2-caprolactama y combinaciones de los mismos;
- 15 iii. someter los dos componentes anteriores a pasar a través de un molino universal; preferentemente en donde el molino universal consiste en un rotor con una velocidad de punta de 15 metros/segundo a 150 metros/segundo y un tamaño de pantalla de 0,2 milímetros a 0,9 milímetros;
- 20 iv. mantener un tiempo promedio de residencia de partículas dentro del sistema de molino universal para ser >1 segundos completado por un proceso de reciclaje continuo; y
- v. obtener el excipiente coprocesado que tiene una cohesión de Brookfield de menos de 0,12 kPa, una densidad aparente de al menos 0,249 gramos/mililitro y una propiedad de flujo medida por el aumento del número de caudal de Johanson de 1,1 a 5,0 veces.

25 2. Un excipiente coprocesado obtenible por el proceso de acuerdo con la reivindicación 1.

3. El excipiente coprocesado de la reivindicación 2, en donde dicho polímero derivado de lactama está presente en una cantidad del 90,0 % al 99,9 % y el agente de coprocesamiento está presente en una cantidad del 0,1 % p/p al 10,0 % p/p de la composición de excipiente coprocesada total.

30 4. El excipiente coprocesado de la reivindicación 2, en donde dicho polímero derivado de lactama y agente de coprocesamiento está presente en una relación de 90:10 a 99,9 a 0,1.

35 5. El excipiente coprocesado de la reivindicación 2, en donde dicho excipiente coprocesado se combina además con un ingrediente activo o funcional seleccionado de pinturas y revestimientos, cuidado personal, detergentes, productos farmacéuticos, nutracéuticos, materiales cerámicos, aislantes, alimentos para mascotas, alimento animal y alimento humano, productos agrícolas, adhesivos, galvanoplastia, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos y electrónicos.

40 6. Una composición que comprende el excipiente coprocesado de la reivindicación 2 para su uso en una aplicación industrial seleccionada de pinturas y revestimientos, cuidado personal, detergentes, productos farmacéuticos, nutracéuticos, materiales cerámicos, aislantes, alimentos para mascotas, alimento animal y alimento humano, productos agrícolas, adhesivos, galvanoplastia, tintas, colorantes, papel, convertidores catalíticos y electrónicos.

45 7. La composición de la reivindicación 6, en donde dicha composición se usa en productos farmacéuticos.

8. La composición de la reivindicación 7, en donde dicha composición se formula en una forma de dosificación oral por granulación seca, compresión directa o procesamiento por extrusión en caliente.

50 9. Una composición farmacéutica directamente compresible que comprende:

- i. un ingrediente farmacéutico activo;
- ii. el excipiente coprocesado de la reivindicación 2; y
- 55 iii. opcionalmente uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica directamente compresible de la reivindicación 9, en donde dicha composición se formula en formas de dosificación de liberación modificada, de liberación controlada, de liberación sostenida, de liberación prolongada o de liberación inmediata y solubles.

60 11. La composición farmacéutica directamente compresible de la reivindicación 9, en donde la compactabilidad del comprimido que contiene el excipiente coprocesado es de al menos 20 N sobre comprimidos fabricados con los mismos excipientes no procesados.

65 12. Un proceso de preparación directa de la composición farmacéutica compresible de la reivindicación 11, que comprende las etapas de:

- i. mezclar el principio farmacéutico activo, el excipiente coprocesado de la reivindicación 2 y opcionalmente uno o más adyuvantes, y
- ii. comprimir los componentes resultantes para obtener una composición farmacéutica directamente compresible.

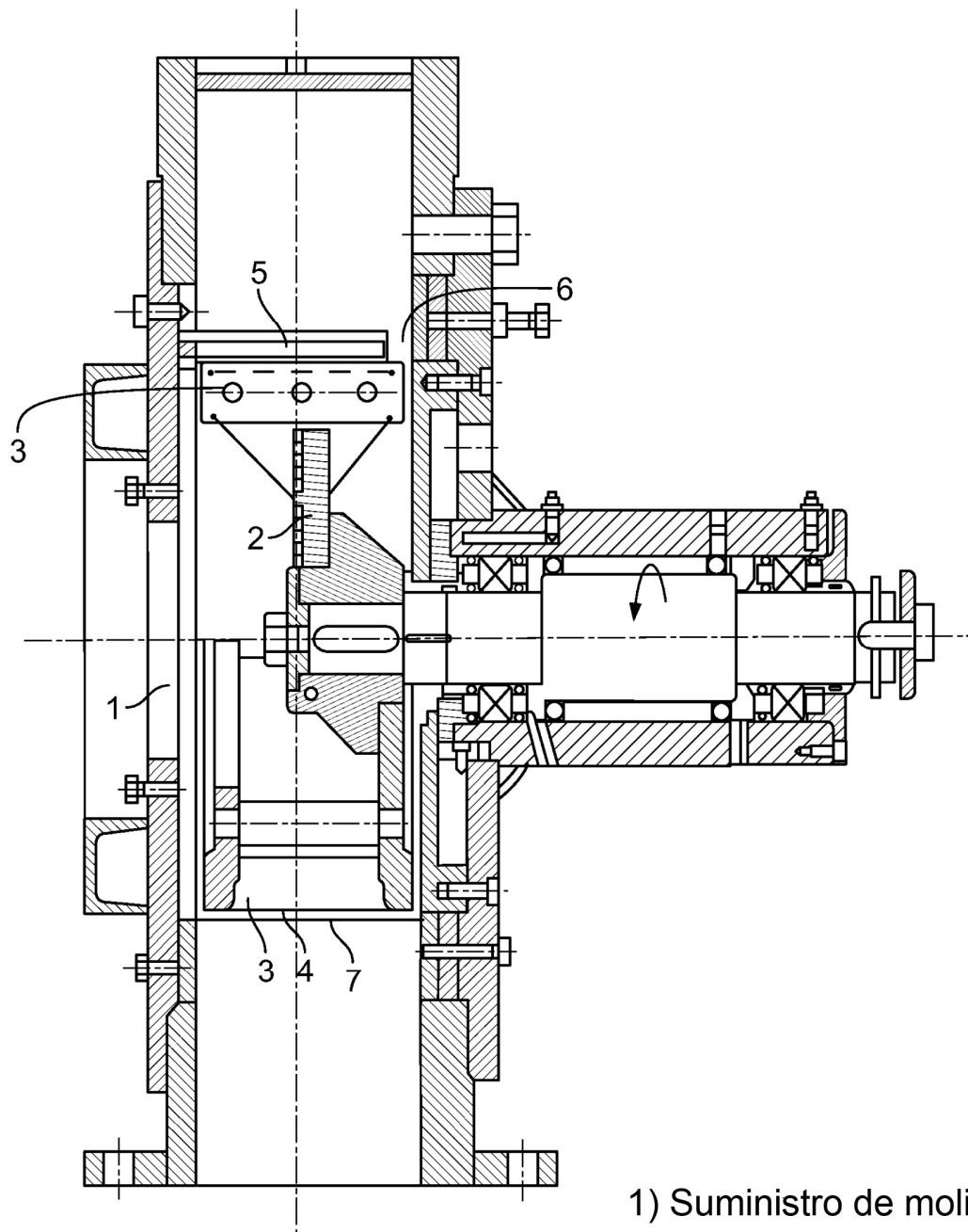


FIG. 1

- 1) Suministro de molienda
- 2) Rotor
- 3) Batidor de impacto
- 4) Espacio de fresado
- 5) Estator
- 6) Espacio de salida
- 7) Estator alternativo (Pantalla) con salida a través de la perforación de pantalla

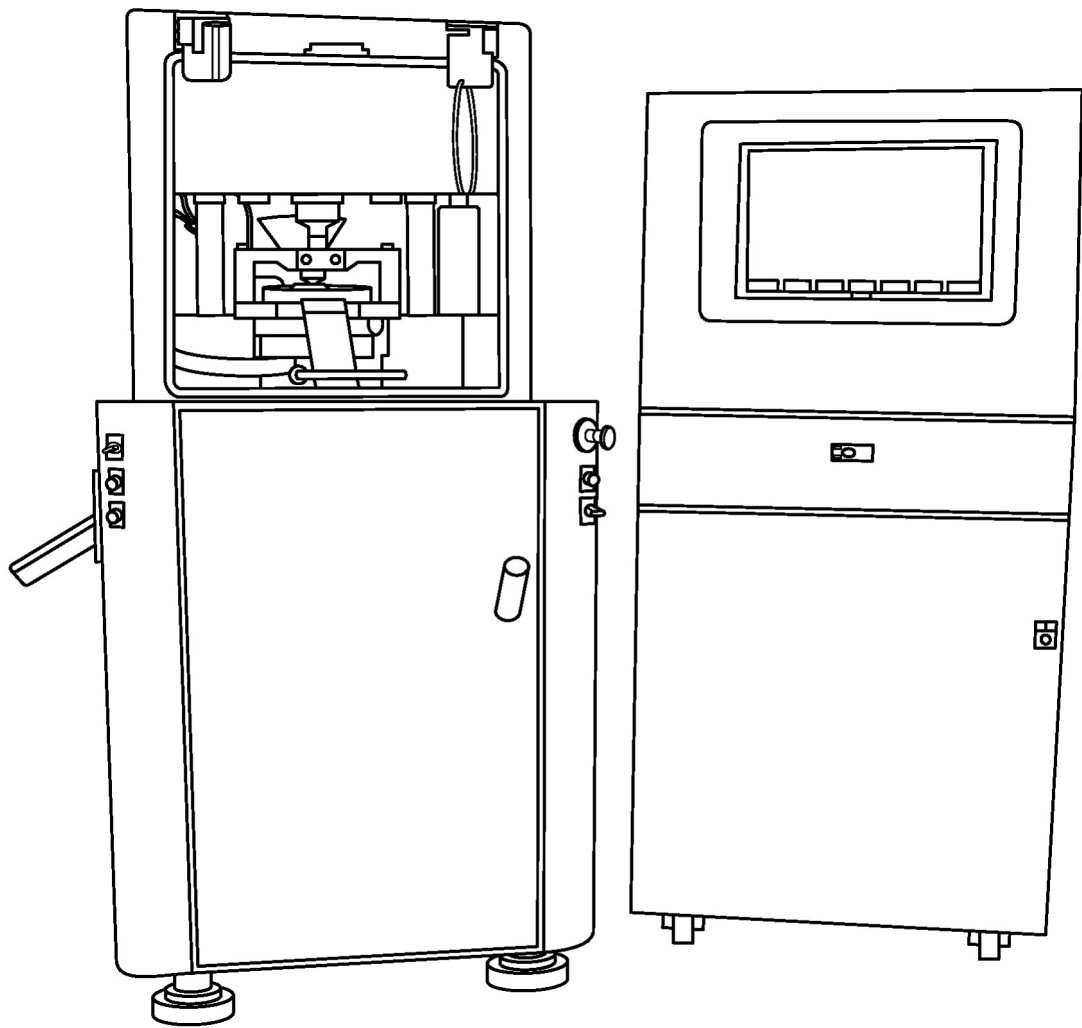
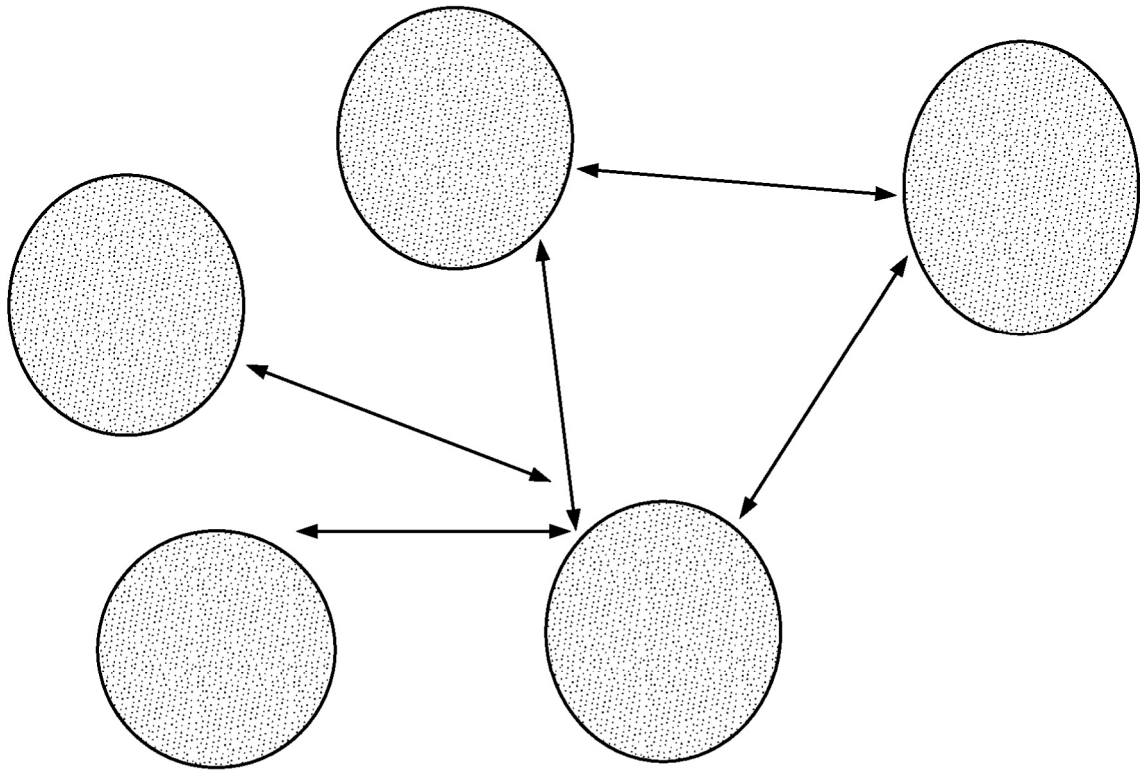


FIG. 2



Fuerza gravitacional

Promueve los aumentos de flujo
con densidad más alta

**La cohesión inter-partícula
contrarresta el flujo**

Aumenta con tamaño de
partícula más pequeño,
rugosidad de superficie,
irregularidad de partícula,
humedad y carga

FIG. 3