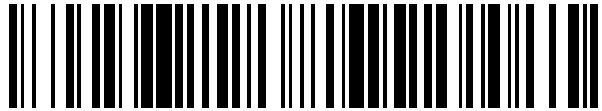


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 040**

51 Int. Cl.:

B29C 48/405	(2009.01)
B29C 48/67	(2009.01)
B29C 48/59	(2009.01)
B29C 48/82	(2009.01)
A61K 9/16	(2006.01)
B29K 91/00	(2006.01)
B29C 48/40	(2009.01)
B29C 48/00	(2009.01)
B29C 48/85	(2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2014 PCT/IN2014/000358**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14192026**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2014 E 14803934 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3003682**

54 Título: **Un extrusor y proceso de fragmentación por fusión en caliente**

30 Prioridad:

27.05.2013 IN 2295CH2013

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

07.08.2020

73 Titular/es:

**STEERLIFE INDIA PRIVATE LIMITED (100.0%)
290, 4th main, 4th Phase, Peenya Industrial Area
Bangalore 560058, IN**

72 Inventor/es:

**PADMANABHAN, BAHU;
PRODDUTURI, SUNEELA y
SEN, HIMADRI**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 778 040 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

Un extrusor y proceso de fragmentación por fusión en caliente

5 ANTECEDENTES

La extrusión por fusión en caliente (HME) es una técnica ampliamente aplicada en la industria del plástico y se ha demostrado que es un procedimiento viable para preparar varias formas de dosificación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación extrudidas por fusión en caliente son típicamente mezclas de medicamentos activos, excipientes funcionales y aditivos de procesamiento. La HME también ofrece varias ventajas funcionales sobre las técnicas tradicionales de procesamiento farmacéutico, tales como la granulación húmeda, la granulación seca y la granulación por fusión. Dichas ventajas incluyen la ausencia de disolventes, pocas etapas de procesamiento, operación continua, la posibilidad de la formación de dispersiones sólidas/soluciones sólidas y una biodisponibilidad mejorada. El proceso de HME se puede llevar a cabo en un extrusor de un solo tornillo o en un extrusor de doble tornillo. Debido a la ventaja de autolimpieza y la capacidad de mezcla configurable del extrusor de doble tornillo corrotatorio, el doble tornillo corrotatorio es cada vez más preferente como el dispositivo para llevar a cabo el proceso de HME. El proceso convencional de HME implica incrustar un fármaco en una portadora en condiciones controladas, tales como temperatura, tiempo de residencia, mezcla de entrada de energía, velocidad de alimentación y presión, y forzarlo a través de un troquel orificado o de un troquel abierto para recoger la masa viscosa caliente o masa fundida en la forma de un hilo, película o de un bulto. Un extrusor convencional para el proceso de HME incluye una zona de entrada a través de la cual se introduce la mezcla de ingredientes activos y excipientes adecuados, una zona de fusión para formar una masa viscosa o masa fundida y una zona de transporte para transportar la masa viscosa caliente o masa fundida fuera del extrusor. El barril en el extrusor se divide en diferentes zonas de temperatura que se establecen a temperaturas específicas según la necesidad del proceso de extrusión. Típicamente, la temperatura de la masa viscosa/fusión a lo largo de la longitud del barril se mantiene de modo que no haya solidificación dentro del extrusor. (Por ejemplo, Vasanthavada *et al.*, 2010 sugieren que la zona más fría está hacia el alimentador y la zona más cálida hacia la salida). El calor para la fusión se suministra por la disipación por cizallamiento mecánico de los tornillos rotativos dentro del extrusor, así como de los calentadores exteriores que son típicamente de naturaleza eléctrica. El extrudido que sale del extrusor es una masa viscosa caliente o masa fundida que se puede conformar a una forma deseada dependiendo de la forma del troquel (el troquel cilíndrico produce una hebra o el troquel ranurado produce una película) que se puede dimensionar a las longitudes deseadas o pasar a una unidad de rodillo de enfriamiento y presionar contra los rodillos para formar una lámina delgada que en general se desmenuzará en pedazos más pequeños.

Luego, el extrudido se somete a un procesamiento adicional por dispositivos auxiliares corriente abajo, típicamente una etapa de reducción de tamaño para formar partículas del tamaño requerido. Las partículas de flujo libre se usan para la compresión, el llenado de cápsulas y/o el moldeo en pastillas. Las partículas finas con una distribución de tamaño estrecha en general se requieren para suspensiones orales. Existen limitaciones en los materiales que se pueden usar como portadoras; como que dichos materiales deberían ser aptos para una reducción de tamaño ya que los sólidos de punto bajo de fusión no se pueden moler de manera eficaz. La limitación en la selección del material que se puede reducir de tamaño puede ser un factor para restringir la mejora en la solubilidad, biodisponibilidad, enmascaramiento del sabor o liberación sostenida de la composición farmacéutica.

La congelación por pulverización y el secado por pulverización también son procedimientos conocidos para producir partículas finas. La congelación por pulverización se lleva a cabo pulverizando una fusión viscosa para generar gotas en una cámara de enfriamiento. El secado por pulverización se lleva a cabo con un material fluido que contiene disolventes que se inyecta en una cámara calentada donde las gotas generadas se secan para formar polvos finos. Ambos procesos requieren grandes huellas para capacidades limitadas de producción. La congelación por pulverización es una instalación dedicada para un tipo limitado de material fluido y ofrece flexibilidad limitada para preparaciones farmacéuticas variadas. El secado por pulverización implica el uso de una gran cantidad de disolventes que pueden no cumplir con las preocupaciones ambientales y no ofrece escalabilidad desde el equipo de laboratorio hasta el equipo comercial. Todos los procesos de tipo de lote crean variabilidad de un lote a otro.

El proceso de HME convencional requiere además una configuración de equipos múltiples, en condiciones ambientales controladas para procesar composiciones farmacéuticas. El proceso también tiende a comprometer una o más propiedades deseadas de la composición farmacéutica.

El documento US 6318650 (DE 197 21 467 A1) de Breitenbach describe un proceso para la producción continua de preparaciones sólidas en partículas de sustancias bioactivas, en el cual las sustancias bioactivas se dispersan homogéneamente en una matriz de auxiliares termoplásticos, en un extrusor de tornillo que tiene un cilindro extrusor. El extrusor se divide en una pluralidad de zonas, de modo que el proceso comprende primero fundir los auxiliares de la matriz y mezclar los componentes bioactivos con los auxiliares de la matriz en una zona calentable del extrusor para formar una mezcla, y posteriormente enfriar, triturar previamente y finalmente moler

la mezcla en una zona de enfriamiento del extrusor para formar un polvo. Es crucial para el éxito del proceso que se empleen elementos de transporte puros en la primera parte de la zona de enfriamiento, para minimizar el aporte de energía y reducir el esfuerzo cortante y maximizar la velocidad de enfriamiento de la fusión por debajo del punto de ablandamiento. El proceso requiere además que los polímeros de matriz sean preferentemente solubles en agua pero que al menos sean hinchables en agua. Por consiguiente, este proceso no es adecuado para todos los excipientes tales como ácidos grasos, gliceril behenato y ceras; y en particular ácido esteárico que forma un bulto ceroso al enfriarse que no es apto para triturarse dentro del extrusor. La zona de transporte pura que es resultado de un enfriamiento rápido antes de la trituración también produce algunos polvos con medicamento activo expuesto.

Por lo tanto, es deseable tener un proceso mejorado para la fabricación de composiciones farmacéuticas en forma de partículas que puedan permitir sistemas mejorados de administración de fármacos, usando todos los excipientes y en particular excipientes tales como ácidos grasos como ácido esteárico, gliceril behenato y ceras que no son aptos para la molienda.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: ilustra la zona de entrada, la zona de fusión y la zona de fragmentación del extrusor de acuerdo con un modo de realización de la invención.

Figura 2: ilustra una entrada sólida y una salida sólida enfriada desde el extrusor con una fase continua semisólida/viscosa de acuerdo con un modo de realización de la invención.

Figura 3: es una ilustración esquemática del proceso divulgado donde una mezcla de API(s) y el(los) excipiente(s) se alimenta a la zona de entrada del extrusor de acuerdo con un modo de realización de la invención.

Figura 4: ilustra el uso de elementos de molienda o fragmentación con pequeñas holguras que en general dan como resultado fragmentos más finos con un desarrollo de residuos o película significativamente reducido o nulo de acuerdo con un modo de realización de la invención.

Figura 5 ilustra una configuración de tornillo de tipo F1 de acuerdo con un modo de realización de la invención.

Figura 6 ilustra una configuración de tornillo de tipo F2 de acuerdo con un modo de realización de la invención.

Figura 7: muestra el informe de análisis del tamaño de partícula para la composición farmacéutica preparada de acuerdo con el ensayo 12 de acuerdo con un modo de realización de la invención.

SUMARIO

Se divulga un extrusor de doble tornillo corrotatorio para formar fragmentos. El extrusor comprende una zona de entrada para recibir uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral o uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral junto con uno o más ingredientes farmacéuticos activos, una zona de fusión para ablandar al menos un excipiente para formar una masa viscosa o masa fundida y una zona de fragmentación y una salida del extrusor para recuperar los fragmentos enfriados del extrusor de doble tornillo. El extrusor se caracteriza por que la zona de fragmentación comprende al menos un elemento de mezcla que tiene un tramo continuo formado helicoidalmente con un lóbulo 'L', en el que el tramo se transforma al menos una vez desde un tramo de lóbulo de número entero en un tramo de lóbulo de número no entero en una fracción del lóbulo 'L' y se transforma de nuevo en un tramo de lóbulo de número entero en una fracción del lóbulo 'L' o el tramo se transforma al menos una vez desde un tramo de lóbulo de número no entero en un tramo de lóbulo de número entero en una fracción del lóbulo 'L' y se transforma de nuevo en un tramo de lóbulo de número no entero en una fracción del lóbulo 'L', para la fragmentación y el enfriamiento simultáneos de la masa viscosa en fragmentos enfriados dentro del extrusor de doble tornillo corrotatorio.

Se divulga un procedimiento para formar fragmentos dentro de un extrusor de doble tornillo corrotatorio. El procedimiento consiste en alimentar uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral en el extrusor, ablandar o fundir al menos un excipiente para formar una masa viscosa o masa fundida, y fragmentar y enfriar simultáneamente la masa viscosa o masa fundida para obtener fragmentos enfriados, y recoger los fragmentos enfriados del extrusor.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se divulga un extrusor de doble tornillo corrotatorio para formar fragmentos. El extrusor comprende una zona de entrada para recibir uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral o uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral junto con uno o más ingredientes farmacéuticos activos, una zona de fusión para ablandar al menos un excipiente para formar una masa viscosa o masa fundida y una zona de

fragmentación para fragmentar y enfriar simultáneamente la masa viscosa en fragmentos enfriados y una salida del extrusor para recuperar los fragmentos enfriados del extrusor.

5 Se divulga un procedimiento para formar fragmentos dentro de un extrusor de doble tornillo corrotatorio. El procedimiento consiste en alimentar uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral en el extrusor, ablandar o fundir al menos un excipiente para formar una masa viscosa o masa fundida, y fragmentar y enfriar simultáneamente la masa viscosa o masa fundida para obtener fragmentos enfriados, y recoger los fragmentos enfriados del extrusor.

10 La presente divulgación describe un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica usando un extrusor. La composición farmacéutica comprende un componente de ingrediente farmacéutico activo (API) y un componente de excipiente. El proceso implica alimentar el componente del ingrediente farmacéutico activo (API) junto con el componente de excipiente en una zona de entrada del extrusor, formando una masa fundida o viscosa en la zona de fusión del extrusor y fragmentando y enfriando simultáneamente la masa viscosa o masa fundida en la zona de fragmentación del mismo extrusor. El extrudido obtenido es en forma de fragmentos sólidos enfriados que comprenden tanto el componente de API como el componente de excipiente. La Figura 1 ilustra la zona de entrada, la zona de fusión y la zona de fragmentación del extrusor.

20 El extrusor es un extrusor de doble tornillo corrotatorio que limpia completamente. Se proporcionan sistemas de calentamiento y enfriamiento adecuados en los barriles del extrusor para calentar o enfriar los barriles según se desee. Se puede usar cualquier medio de enfriamiento adecuado conocido por los expertos en la técnica; por ejemplo, una camisa de refrigeración de fluido que rodee el barril, nitrógeno líquido, hielo seco o similar.

25 El componente de excipiente incluye uno o más excipientes que sirven de portadora, relleno o aglutinante para el componente de API. Los excipientes podrían ser cualquier material de grado farmacéutico en su forma sólida, semisólida o líquida. Los excipientes pueden ser de naturaleza cristalina, amorfa o semicristalina. Los excipientes pueden ser hidrofílicos, anfífilicos o lipofílicos. Los excipientes pueden ser iónicos o no iónicos. Los excipientes pueden ser celulósicos tales como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa. El excipiente también puede ser polietilenglicol, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, copovidona, acetato de polivinilo o polimetacrilatos. Los excipientes pueden incluir plastificantes y/o aditivos de procesamiento tales como citrato de trietilo, triacetina, propilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, monoestearato de glicerol. En particular, los excipientes también pueden ser ácidos grasos tales como ácido esteárico, gliceril behenato y ceras. Los excipientes también pueden ser aditivos como modificadores de liberación de fármacos, desintegrantes y súperdesintegrantes, agentes espesantes, agentes de carga, aglutinantes, aditivos de flujo, edulcorantes y antioxidantes. El experto en la técnica puede determinar la elección de los excipientes en base a las propiedades del API, las propiedades deseadas de la composición farmacéutica y aptas para la fragmentación. La formación de la masa fundida o viscosa implica calentar la mezcla del componente de API y el componente de excipiente por encima de la temperatura de ablandamiento o transición vítrea T_g o el punto de fusión del(de los) excipiente(s).

40 La temperatura y la configuración del tornillo en la zona de fusión pueden ser de modo que solo el(los) excipiente(s) o tanto el(los) excipiente(s) así como el API se ablanden o fundan para formar la masa viscosa o masa fundida. El(los) excipiente(s) o fármaco(s) usado(s) podrían ser cristalinos con un punto de fusión agudo o una forma amorfa con una T_g o temperatura de ablandamiento o semicristalinos con un amplio punto de fusión y T_g . Dependiendo de la aplicación y de la temperatura de extrusión, el(los) excipiente(s) o ambos(s) y API podrían tomar la forma de una masa viscosa continua o masa fundida dentro del extrusor seguido de la fragmentación mientras se enfría dentro del extrusor. Las aplicaciones incluyen la formación de partículas farmacéuticas que tienen una o más de las propiedades deseadas, no limitadas a la mejora de la biodisponibilidad, la liberación controlada y el enmascaramiento del sabor como resultado de una o más de las siguientes acciones: alterar la red cristalina, humedecer, encapsulación, complejamiento, dispersión, formación de soluciones o suspensiones sólidas, etc. A diferencia de la extrusión por fusión en caliente convencional donde se extrude una masa viscosa caliente que luego se enfría y el tamaño de la partícula se reduce después de la extrusión, en el proceso actual de fragmentación por fusión en caliente, el enfriamiento de la masa viscosa o masa fundida se realiza dentro del extrusor a una temperatura igual o inferior a la temperatura de ablandamiento o T_g o punto de fusión del(de los) excipiente(s) para iniciar la solidificación y la fragmentación simultánea de la masa viscosa o masa fundida. Esto proporciona fragmentos sólidos enfriados que se obtienen directamente del extrusor. La masa solidificada se raspa de las superficies del extrusor por los elementos del extrusor en la zona de fragmentación y fragmentada. La fragmentación por enfriamiento y simultánea de la masa viscosa o masa fundida a una temperatura que oscila de T_g o el punto de fusión por debajo de la T_g o el punto de fusión permite la producción de fragmentos cada vez más pequeños. Se prefiere que el enfriamiento continúe suficientemente por debajo de la T_g o del punto de fusión de la portadora para promover el proceso de solidificación, permitir una mayor molienda y fragmentación y lograr la distribución del tamaño de partícula requerida. El proceso como se divulga es, por lo tanto, una entrada sólida y una salida sólida enfriada del extrusor con una fase semisólida/viscosa continua, como se ilustra en la Figura 2. La Figura 3 es una ilustración esquemática del proceso divulgado en el que una mezcla de API(s) y el(los) excipiente(s) se alimenta a la zona de entrada del extrusor. En el proceso más simple, una mezcla es típicamente una mezcla sólida de polvos o gránulos. Esta mezcla se convierte en una masa fundida o viscosa en

la zona de fusión del extrusor. La masa viscosa o masa fundida se fragmenta mientras se enfría en la zona de fragmentación para obtener fragmentos sólidos enfriados del componente de API y del componente de excipiente bien mezclados.

5 De acuerdo con un modo de realización, la temperatura de la fusión en la zona de fragmentación debe mantenerse por debajo de la temperatura de ablandamiento o T_g o del punto de fusión del excipiente. Un enfriamiento menor en la zona de fragmentación da como resultado fragmentos más grandes. Un mayor enfriamiento en la zona de fragmentación forma fragmentos más finos. De acuerdo con un modo de realización, se puede mantener un gradiente de enfriamiento de la fusión hacia la salida del extrusor.

10 La formación de residuos o películas en cualquier superficie del extrusor en la zona de fragmentación se puede minimizar mediante el uso de elementos extrusores adecuados. Los elementos extrusores usados en la zona de fragmentación preferentemente se limpian por completo. También se prefiere que dichos elementos tengan holguras tornillo-barril y tornillo-tornillo por debajo de 250 micras. De acuerdo con un modo de realización preferente, los elementos de mezcla se usan en la zona de fragmentación. El documento WO 2013/128463 describe un elemento de mezcla para la mezcla distributiva que tiene un tramo continuo formado helicoidalmente sobre el mismo con un lóbulo 'L', en el que el tramo se transforma al menos una vez desde un tramo de lóbulo de número entero en un tramo de lóbulo de número no entero en una fracción del lóbulo 'L' y se transforma de nuevo en un tramo de lóbulo de número entero en una fracción del lóbulo 'L' o el tramo se transforma al menos una vez desde un tramo de lóbulo de número no entero en un tramo de lóbulo entero en una fracción del lóbulo 'L' y se transforma de nuevo en un tramo de lóbulo de número no entero en una fracción del lóbulo 'L'.

20 El uso de al menos un elemento de mezcla, junto con el enfriamiento simultáneo, permite que el proceso se aplique a todos los excipientes, incluyendo los ácidos grasos, el gliceril behenato y las ceras; y en particular ácido esteárico.

25 De acuerdo con un modo de realización, los elementos de mezcla se usan al comienzo de la zona de fragmentación, acompañados de enfriamiento simultáneo. Se encuentra que los elementos de mezcla son los más adecuados para iniciar la etapa simultánea de enfriamiento y fragmentación.

30 Se encontró el uso de elementos de transporte convencionales con grandes holguras en la zona de fragmentación para formar fragmentos grandes. En algunos casos, también se observó acumulación de residuos dentro del extrusor. Como se ilustra en la Figura 4, el uso de elementos de molienda o fragmentación con holguras pequeñas en general dio como resultado fragmentos más finos con un desarrollo de residuos o película significativamente reducido o nulo. Los ejemplos de elementos de fragmentación incluyen diversos bloques de dos segmentos más en ángulos de 30, 45 o 90 grados entre sí en hélice hacia adelante o hacia atrás. Los RKB son bloques de cinco segmentos con un ángulo de escalonamiento de 45 grados. Los NKB son bloques de cinco segmentos con un ángulo de escalonamiento de 90 grados. El Do/Di (relación del diámetro externo e interno) del extrusor controla el ancho de la punta y tiene un impacto en la distribución de tamaño de partícula requerida, así como también evita la acumulación de residuos. Un Do/Di grande puede producir fragmentos más finos (como lo demuestran los experimentos).

40 De acuerdo con un modo de realización, los elementos de transporte se proporcionan hacia el final de la zona de fragmentación. Esto ayuda a transportar las partículas enfriadas y fragmentadas a la salida del extrusor.

45 De acuerdo con un aspecto, el presente proceso permite obtener una composición farmacéutica que tiene un tamaño de partícula controlado de acuerdo con la aplicación deseada. Dependiendo de la forma de dosificación de fármaco deseada, se pueden obtener fragmentos de diversos intervalos de tamaño. Por ejemplo, se pueden obtener fragmentos finos para formar suspensiones orales, fragmentos medianos a gruesos para formar pastillas o rellenar cápsulas. El presente proceso permite obtener fragmentos que tengan una distribución de tamaño de partícula discreta, es decir, la distribución del tamaño de partícula puede estar representada por histogramas. Esto tiene ventajas particulares durante la compactación de fragmentos para formar pastillas, donde los fragmentos más pequeños pueden ocupar los huecos formados entre los fragmentos más grandes.

50 La presente invención se ha ilustrado con más detalle a continuación a modo de ejemplos que usan Cefuroxima axetilo y Ketoprofeno como API con diversos excipientes.

Ejemplos

60 Se llevaron a cabo una serie de ensayos usando Axetil cefuroxima y Ketoprofeno como API con diferentes excipientes en diferentes condiciones de proceso, tales como: configuración del tornillo, temperaturas del barril para determinar el efecto de los mismos en la distribución del tamaño de partícula de la composición farmacéutica preparada de acuerdo con la presente invención. Los experimentos también se llevaron a cabo usando solo el componente de excipiente para estudiar el efecto de diversos polímeros en la distribución del tamaño de partícula bajo las condiciones variables del proceso.

Excipientes: Los ensayos se realizaron usando diversos excipientes en diferentes proporciones y combinaciones. Los excipientes usados en los ensayos son:

1. Ácido esteárico
2. Óxido de polietileno (PEO)
3. Kollidon® SR (acetato de polivinilo y povidona)
4. Carbonato de calcio
5. Klucel™ JF (hidroxipropilcelulosa)
6. Ethocel™ N7 (etilcelulosa)
7. Talco

Configuración de tornillo:

Las pruebas se realizaron usando el extrusor de doble tornillo Omega 20 fabricado por el cesionario en el presente documento con dos configuraciones de tornillo diferentes F1 y F2, cada una con un Do/Di de 1,71. Ambas configuraciones de tornillo F1 y F2 se proporcionan a continuación en la Tabla 1 y se han ilustrado en las Figuras 5 y 6 respectivamente. Las Figuras 5 y 6 ilustran un solo eje, aunque la configuración de extrusor tiene un par de ejes con elementos complementarios. La configuración de tornillo F2 difiere de la F1 en que la F2 tiene una configuración de bloque de amasado neutral diferente que da como resultado una mejor fragmentación en comparación con F1. Ambas configuraciones usan un elemento de mezcla en la zona de fragmentación. Los elementos de mezcla (DSE) como se describe en el documento WO 2013/128463 se sitúan al comienzo de la zona de fragmentación (barril C4). El enfriamiento también comienza con el barril C4.

Tabla 1

Características	Configuración de tipo de tornillo F1	Configuración de tipo de tornillo F2
Longitud del elemento	800 mm	800 mm
Velocidad máx. del tornillo	1200 rpm	1200 rpm
Diámetro	19,6 mm	19,6 mm
Porcentaje de bloques de amasado	21,82	19,95
Elementos del tornillo		
Número de elemento	Tipo de elemento del tornillo F1	Tipo de elemento del tornillo F2
1	RSE 15/15 -1 CHS	RSE 15/15 -1 CHS
2	RFV 45/45	RFV 45/45
3	RFV 45/45	RFV 45/45
4	RFV 45/45	RFV 45/45
5	RFN 45/22,5	RFN 45/22,5
6	RSE 30/30	RSE 30/30
7	RSE 20/20	RSE 20/20
8	RSE 20/20	RSE 20/20
9	RSE 20/20	RSE 20/20
10	RSE 20/20	RSE 20/20
11	RKB 45/5/20	RKB 45/5/20
12	RKB 45/5/20	RKB 45/5/20
13	LSE 20/10	LSE 20/10
14	RSE20/20	RSE20/20
15	RSE 20/20	RSE 20/20
16	DSE 20/40 A2-A	DSE 20/40
17	DSE 20/40 A2-A	DSE 20/40

18	DSE 20/40 A2-A	DSE 20/40
19	RKB 45/5/15	RKB 45/5/15
20	RSE 20/20	RSE 20/20
21	RKB 45/5/15	RKB 45/5/15
22	RSE 20/20	RSE 20/20
23	RKB 45/5/15	NKB 90/5/15
24	RSE 20/20	RSE 20/20
25	RKB 45/5/15	NKB 90/5/15
26	RSE 20/20	RSE 20/20
27	RKB 45/5/15	NKB 90/5/15
28	RSE 20/20	RSE 20/20
29	RKB 45/5/15	NKB 90/5/15
30	RSE 20/20	RSE 20/20
31	RKB 45/5/15	NKB 90/5/15
32	RSE 20/20	RSE 20/20
33	NKB 90/5/15	NKB 90/5/15
34	RSE 20/20	RSE 30/15
35	NKB 90/5/15	RSE 20/20
36	RSE 15/15	RSE 15/15

Lista de abreviaturas para elementos

- 5 RSE - Elemento de tornillo para diestros
- RFV - Elemento de pala para diestros
- RFN- Elemento de transición para diestros
- 10 LSE- Elemento de tornillo para zurdos
- DSE - Elemento de agitación dinámica
- 15 RKB - Bloque de amasado para diestros con ángulo de escalonamiento de 45 grados
- NKB - Bloque de amasado de ángulo de escalonamiento de 90 grados (neutral)

Temperaturas del barril

20 Se sabe que el punto de fusión del Ketoprofeno es de aproximadamente 90 °C. La temperatura de la zona de fusión en el barril se mantiene a 60 °C en el ensayo 13 (es decir, por debajo del punto de fusión del API). El Axetil cefuroxima es un fármaco amorfo con una Tg superior a 70 °C.

25 La Tabla 2 ilustra las diversas pruebas realizadas usando los dos fármacos junto con diferentes excipientes para obtener la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, así como los ensayos realizados usando únicamente excipientes. El API y/o el(los) excipiente(s), en la proporción proporcionada en la tabla, se mezclan y se alimentan al extrusor. Las temperaturas del barril, la configuración de tornillo empleada en cada una de las pruebas también se indican en la Tabla 2.

30

Tabla 2

Ensayo N.º	API y/o excipiente(s)	Configuración de tornillo	Temperaturas del barril	Distribución del tamaño de partícula (µ)	Media ponderada de la superficie (SWM) (µ)	Media ponderada del volumen (VWM) (µ)
1	Ácido esteárico + Axetil cefuroxima (1:1)	F1	RT, 60, 60, 60, 10,10,10,10,10	d10 - 127 d50 - 617 d90 - 1322	222	679

ES 2 778 040 T3

2	Ácido esteárico + Axetil cefuroxima (1:3,4)	F1	RT, 60, 60, 60, 10,10,10,10,10	d10 - 109 d50 - 550 d90 - 1216	229	617
3	Ácido esteárico + Axetil cefuroxima (1:3,4) + 5% de PEO	F1	RT, 60, 60, 60, 10,10,10,10,10	d10 - 86 d50 - 446 d90 - 1070	193	525
4	Ácido esteárico + Axetil cefuroxima (1:3,4) + 10% de PEO	F1	RT, 60, 60, 60, 10,10,10,10,10	d10 - 94 d50 - 474 d90 - 1161	210	561
5	Kollidon SR	F1	RT, 80, 80, 80, 10,10,10,10,10	Diámetro medio de partícula - mayor que 1 mm		
6	Kollidon SR + ácido esteárico (1:1)	F1	RT, 60, 60, 60, 10,10,10,10,10	d10 - 524 d50 - 985 d90 - 1569	772	1013
7	Kollidon SR (70%) + 30% de carbonato de calcio	F1	RT, 80, 80, 80, 10,10,10,10,10	Diámetro medio de partícula - mayor que 1 mm		
8	Klucel JF	F1	RT, 140, 140, 140, 10,10,10,10,10	Diámetro medio de partícula mayor que 1 mm		
9	Klucel JF + ácido esteárico (1:1)	F1	RT, 80, 80, 80, 10,10,10,10,10	Diámetro medio de partícula - mayor que 1 mm		
10	Klucel JF + ácido esteárico (1:1) + 5% de talco	F1	RT, 80, 80, 80, 10,10,10,10,10	Diámetro medio de partícula - mayor que 1 mm		
11	Ethocel N7 + ácido esteárico (1:1)	F1	RT, 80, 80, 80, 10,10,10,10,10	Diámetro medio de partícula mayor que 1 mm		
12	Ácido esteárico + Axetil cefuroxima (1:3,4)	F2	RT, 60, 60, 60, 10,10,10,10,10	d10 - 40 d50 - 322 d90 - 781	98	379
13	Ácido esteárico + Ketoprofeno (1:3,4)	F2	RT, 60, 60, 60, 10,10,10,10,10	d10 - 81 d50 - 448 d90 - 1175	179	549
14	Ácido esteárico	F2	RT, 60, 60, 60, 10,10,10,10,10	d10-47 d50 - 316 d90 - 773	115	374
15	Kollidon SR	F2	RT, 60, 60, 60, 10,10,10,10,10	Diámetro medio de partícula mayor que 1 mm		
16	Kollidon SR + ácido esteárico (1:1)	F2	RT, 60, 60, 60, 10,10,10,10,10	d10-273 d50 - 809 d90 - 1456	471	844
17	Klucel JF + ácido esteárico (1:1)	F2	RT, 80, 80, 80, 10,10,10,10,10	d10-401 d50 - 848 d90-1474	649	895

18	Ethocel N7 + ácido esteárico (1:1)	F2	RT, 80, 80, 80, 10,10,10,10,10	d10 - 507 d50 - 959 D90- 1550	776	993
(RT = temperatura ambiente)						
Para los ensayos 5, 7, 8, 9, 10, 11 y 15, el diámetro medio de las partículas fue mayor que 1 mm.						

Distribución del tamaño de partícula:

5 La distribución del tamaño de partícula de cada una de las composiciones preparadas de acuerdo con los ensayos enumerados en la Tabla 2 se determinó usando un Malvern MasterSizer 2000. El diámetro medio de partícula de los fragmentos obtenidos en cada uno de los ensayos también se ha enumerado en la Tabla 2.

10 La Figura 8 muestra el informe del análisis del tamaño de partícula para la composición farmacéutica preparada de acuerdo con el ensayo 12. Como se ilustra en la figura, los valores D(0,1), D(0,5) y D(0,9) para la composición farmacéutica son 40, 322 y 781 micras respectivamente. Se encontró que la media ponderada de la superficie y la media ponderada del volumen de los fragmentos era de 98 y 379 micras, respectivamente.

15 Como se ilustra en la tabla 2, se obtiene un diámetro medio de partícula comparable en los ensayos 1-4. Al comparar los ensayos 1 y 2, se observa el efecto de diferentes cargas de fármacos en la distribución del tamaño de partícula. Al comparar los ensayos 2 y 12, se observa el efecto de la configuración de tornillo en la distribución del tamaño de partícula. Al comparar los ensayos 12 y 13, se observa el efecto de diferentes fármacos en la distribución del tamaño de partícula.

Ensayos que usan solo excipientes:

20 Los ensayos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18 se llevaron a cabo usando excipientes solo, solos y en combinación con otros excipientes.

25 Al comparar los ensayos 14 y 15, se observa el efecto de diferentes excipientes en la distribución del tamaño de partícula. El ácido esteárico que es cristalino es más frágil que el Kollidon SR que es amorfo y, en consecuencia, se obtuvo un tamaño de partícula más pequeño con ácido esteárico. El resultado del ensayo 14 también indica que el ácido esteárico, un excipiente difícil de moler usando técnicas convencionales, también se puede usar para composiciones farmacéuticas usando el proceso de fragmentación por fusión en caliente descrito en el presente documento. Los ensayos 16 a 18 ilustran el efecto de una combinación de excipientes en la distribución del tamaño de partícula. Los ensayos 16 a 18 también indican que los excipientes difíciles de moler también se pueden usar para la fragmentación por fusión en caliente en combinación con otros excipientes. Se observaron resultados similares en los ensayos 5 y 6 usando una configuración de tornillo diferente.

35 Al comparar los ensayos 6 y 16, se observa el efecto de diferentes configuraciones de tornillo en la distribución del tamaño de partícula. Los fragmentos obtenidos usando la configuración de tornillo F2 fueron más finos que usando la configuración de tornillo F1. Se observaron resultados similares en los ensayos 2 y 12; ensayos 11 y 18; y ensayos 9 y 17. Se cree que este es un resultado directo de las mejores propiedades de fragmentación exhibidas por la configuración de tornillo tipo F2.

40 Los datos anteriores sugieren que la alteración de los excipientes, los parámetros del proceso, tales como las temperaturas y la configuración de tornillo, se pueden usar para preparar fragmentos de rangos de tamaño deseados.

SE DESCRIBEN MODOS DE REALIZACIÓN ESPECÍFICOS A CONTINUACIÓN

45 Un extrusor de doble tornillo corrotatorio para formar fragmentos que comprende una zona de entrada para recibir uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral o uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral junto con uno o más ingredientes farmacéuticos activos, una zona de fusión para ablandar al menos un excipiente para formar una masa viscosa o masa fundida y una zona de fragmentación para fragmentar y enfriar simultáneamente la masa viscosa en fragmentos enfriados y una salida del extrusor para recuperar los fragmentos enfriados del extrusor.

50 Dicho(s) extrusor(es), en el(los) que la zona de fragmentación comprende elementos de molienda, mezcla o fragmentación.

55 Dicho(s) extrusor(es), en el(los) que la zona de fragmentación comprende al menos un elemento de mezcla que tiene un tramo continuo formado helicoidalmente con un lóbulo 'L', en el que el tramo se transforma al menos una vez desde un tramo de lóbulo de número entero en un tramo de lóbulo de número no entero en una fracción del lóbulo 'L' y se transforma de nuevo en un tramo de lóbulo de número entero en una fracción del lóbulo 'L' o el

tramo se transforma al menos una vez desde un tramo de lóbulo de número no entero en un tramo de lóbulo de número entero en una fracción del lóbulo 'L' y se transforma nuevamente en un tramo de lóbulo de número no entero en una fracción del lóbulo 'L'.

5 Dicho(s) extrusor(es), en el(los) que la zona de fragmentación comprende al menos un elemento de mezcla y el elemento de mezcla se coloca al comienzo de la zona de fragmentación.

Dicho(s) extrusor(es), en el(los) que el(los) excipiente(s) se seleccionan del grupo que consiste en un ácido graso, gliceril behenato y ceras.

10

Dicho(s) extrusor(es), en el(los) que el ácido graso es ácido esteárico.

Dicho(s) extrusor(es), en el(los) que la temperatura de la zona de fusión está por encima de la temperatura de ablandamiento o temperatura de transición vítrea Tg o punto de fusión de al menos un excipiente para permitir la formación de la masa viscosa o masa fundida.

15

Dicho(s) extrusor(es), en el(los) que la zona de fragmentación está provista de un sistema de enfriamiento y la temperatura de la zona de fragmentación es igual o inferior a la temperatura de ablandamiento o temperatura de transición vítrea Tg o punto de fusión de al menos un excipiente para enfriar la masa viscosa o masa fundida.

20

Dicho(s) extrusor(es), en el(los) que el enfriamiento es uniforme en toda la zona de fragmentación.

Dicho(s) extrusor(es), en el(los) que la zona de fragmentación tiene un gradiente de enfriamiento creciente hacia la salida del extrusor.

25

SE DESCRIBEN A CONTINUACIÓN MÁS MODOS DE REALIZACIÓN ESPECÍFICOS

Un procedimiento para formar fragmentos dentro de un extrusor de doble tornillo corrotatorio que comprende:

30

a. alimentar uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral en el extrusor;

b. ablandar o fundir al menos un excipiente para formar una masa viscosa o masa fundida; y

35

c. fragmentar y enfriar simultáneamente la masa viscosa o masa fundida para obtener fragmentos enfriados;

d. recoger los fragmentos enfriados del extrusor.

40

Dicho(s) procedimiento(s), que comprenden alimentar uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral junto con uno o más ingredientes farmacéuticos activos en el extrusor.

Dicho(s) procedimiento(s), en el(los) que el(los) excipiente(s) se selecciona(n) del grupo que consiste en un ácido graso, gliceril behenato y ceras.

45

Dicho(s) procedimiento(s), en el(los) que el ácido graso es ácido esteárico.

Dicho(s) procedimiento(s), en el(los) que la fragmentación y el enfriamiento simultáneos se logran moliendo, mezclando o fragmentando elementos.

50

Dicho(s) procedimiento(s), en el(los) que la fragmentación y el enfriamiento simultáneos se logran mediante al menos un elemento de mezcla que tiene un tramo continuo formado helicoidalmente con un lóbulo 'L', en el que el tramo se transforma al menos una vez desde un tramo de lóbulo de número entero en un tramo de lóbulo de número no entero en una fracción de lóbulo 'L' y se transforma de nuevo en un tramo de lóbulo entero en una fracción del lóbulo 'L' o el tramo se transforma al menos una vez desde un tramo de lóbulo de número no entero en un tramo de lóbulo entero en una fracción del lóbulo 'L' y se transforma de nuevo en un tramo de lóbulo de número no entero en una fracción del lóbulo 'L'.

55

Dicho(s) procedimiento(s), en el(los) que el elemento de mezcla se coloca al comienzo de la zona de fragmentación.

60 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El proceso divulgado para la fabricación de composiciones farmacéuticas usando un extrusor encuentra aplicación en la fabricación controlada por tamaño de diversas formas de dosificación de fármacos. Se pueden obtener fragmentos para la compresión de pastillas, el llenado de cápsulas y para preparar rociados o suspensiones para la administración oral sin implicar equipos auxiliares complejos corriente abajo. La composición farmacéutica obtenida usando el proceso divulgado puede dar como resultado características

65

5 mejoradas tales como la mejora de la velocidad de disolución y/o biodisponibilidad del fármaco, liberación controlada del fármaco, enmascaramiento del sabor, mejora de la estabilidad, etc. El presente proceso también evita la contaminación y reduce cualquier pérdida de rendimiento de la composición farmacéutica, encontrada en procesos de equipos múltiples a saber procesos convencionales de granulación/compactación o procesos convencionales de extrusión por fusión en caliente.

10 El proceso divulgado es adecuado para todos los excipientes, especialmente los excipientes difíciles de moler tal como el ácido esteárico. El enfriamiento y la fragmentación simultáneos usando elementos de fragmentación o mezcla en la zona de fragmentación ayuda a obtener los fragmentos deseados.

El extrusor divulgado es adecuado para formar fragmentos farmacéuticos usando todos los excipientes, en particular los excipientes difíciles de moler tales como el ácido esteárico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un extrusor de doble tornillo corrotatorio para formar fragmentos que comprende una zona de entrada para recibir uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral o uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral junto con uno o más ingredientes farmacéuticos activos; una zona de fusión para ablandar al menos un excipiente para formar una masa viscosa o masa fundida; una zona de fragmentación para la fragmentación y el enfriamiento simultáneos de la masa viscosa en fragmentos enfriados; y una salida de extrusor para recuperar los fragmentos enfriados del extrusor de doble tornillo, **caracterizado por que** la zona de fragmentación comprende al menos un elemento de mezcla que tiene un tramo continuo formado
- 10 helicoidalmente con un lóbulo 'L', en el que el tramo se transforma al menos una vez desde un tramo de lóbulo de número entero en un tramo de lóbulo de número no entero en una fracción del lóbulo 'L' y se transforma de nuevo en un tramo de lóbulo de número entero en una fracción del lóbulo 'L' o el tramo se transforma al menos una vez desde un tramo de lóbulo de número no entero en un tramo de lóbulo de número entero en una fracción del lóbulo 'L' y se transforma de nuevo en un tramo de lóbulo de número no entero en una fracción del lóbulo 'L'.
- 15 2. El extrusor de doble tornillo corrotatorio de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la zona de fragmentación comprende elementos de molienda, mezcla o fragmentación.
- 20 3. El extrusor de doble tornillo corrotatorio de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el al menos un elemento de mezcla se coloca al comienzo de la zona de fragmentación.
- 25 4. El extrusor de doble tornillo corrotatorio de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la zona de fragmentación está provista de un sistema de enfriamiento para enfriar la masa viscosa o masa fundida.
- 30 5. Un procedimiento para formar fragmentos usando un extrusor de doble tornillo corrotatorio de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que comprende las etapas de:
- 35 a. alimentar uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral, o uno o más excipientes adecuados para la dosificación oral junto con uno o más ingredientes farmacéuticos activos en el extrusor;
- b. ablandar o fundir al menos un excipiente para formar una masa viscosa o masa fundida;
- c. fragmentar y enfriar simultáneamente; para obtener fragmentos enfriados dentro del extrusor; y
- 40 d. recoger los fragmentos enfriados del extrusor.
- 45 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el(los) excipiente(s) se seleccionan del grupo que consiste en un ácido graso, gliceril behenato y ceras.
- 50 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ácido graso es ácido esteárico.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la fragmentación se logra usando elementos de molienda, mezcla o fragmentación en la zona de fragmentación.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el al menos un elemento de mezcla se coloca al comienzo de la zona de fragmentación.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la temperatura de la zona de fusión está por encima de la temperatura de ablandamiento o temperatura de transición vítrea Tg o punto de fusión de al menos un excipiente para permitir la formación de la masa viscosa o masa fundida.
- 55 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la zona de fragmentación está en o por debajo de la temperatura de ablandamiento o temperatura de transición vítrea Tg o punto de fusión de al menos un excipiente, para enfriar la masa viscosa o masa fundida.

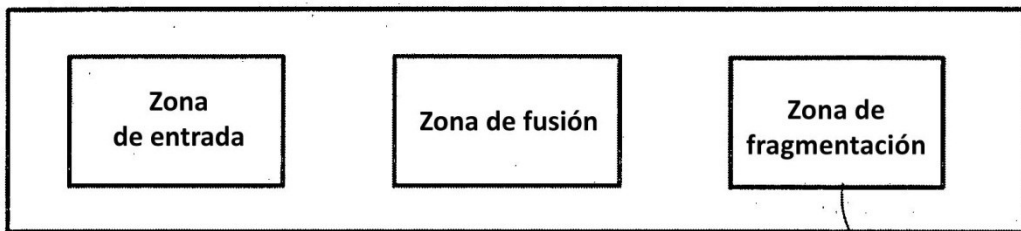


FIG.1

Enfriamiento y fragmentación

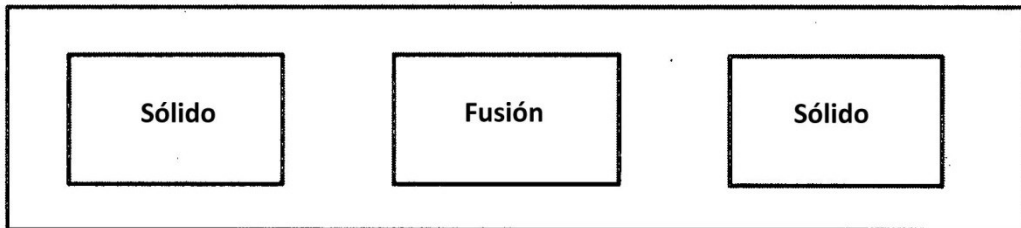


FIG.2

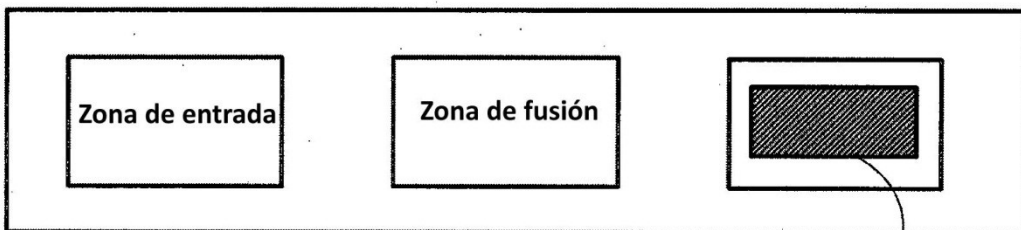


FIG.4

Elemento de fragmentación

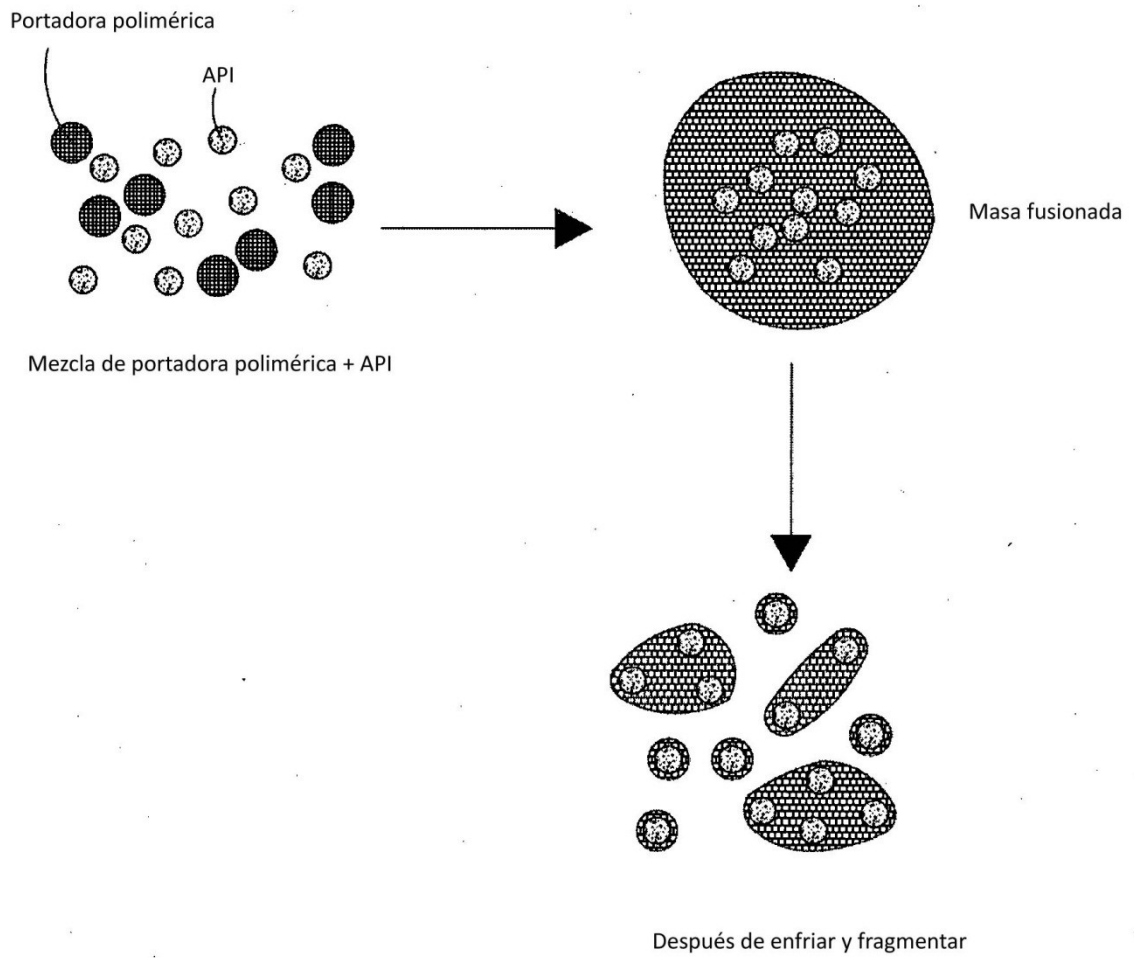


FIG. 3

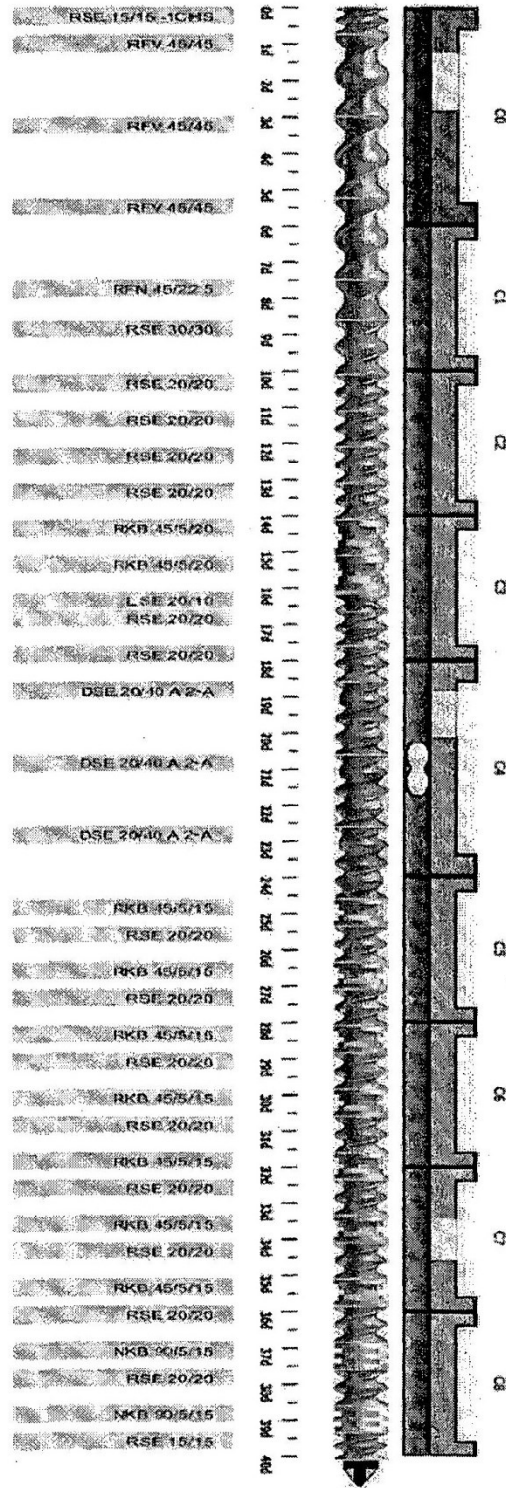


FIG. 5

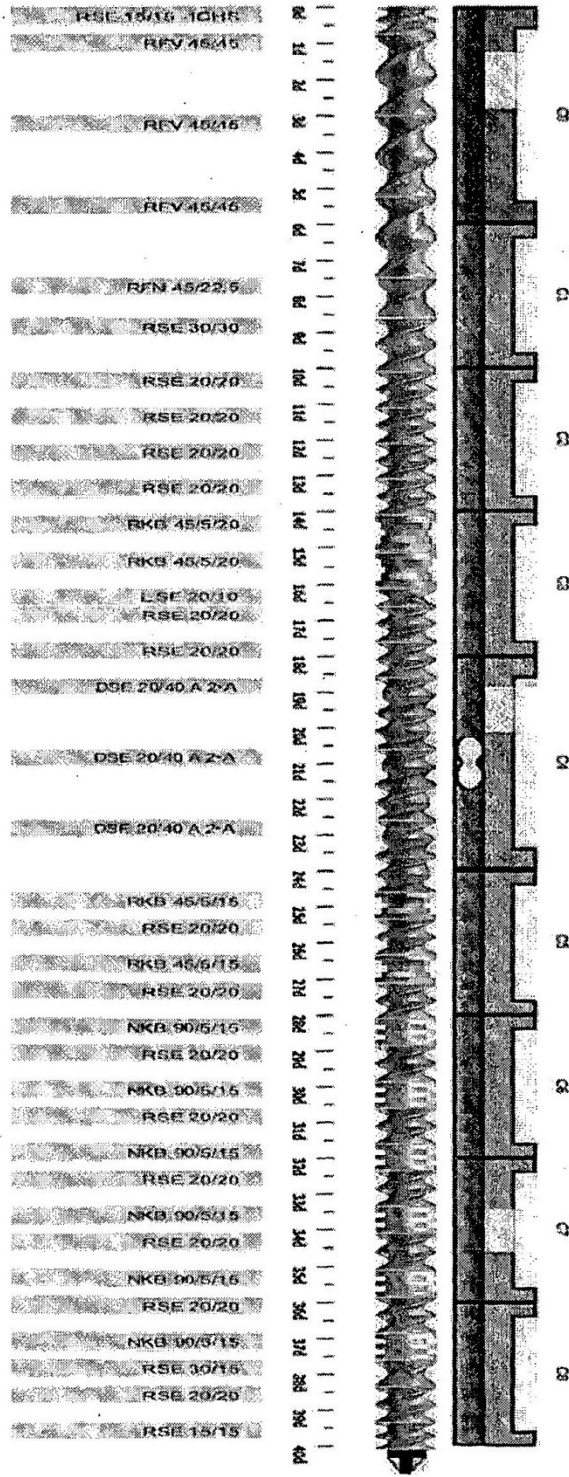


FIG. 6

