



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 963 291**

⑯ Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**B01J 13/04** (2006.01)  
**A61P 7/10** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2008 E 12173377 (8)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023 EP 2586428**

⑭ Título: **Fabricación de múltiples minicápsulas**

⑯ Prioridad:

**26.04.2007 US 924007 P**

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.03.2024**

⑯ Titular/es:

**SUBLIMITY THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)  
DCU Alpha Innovation Campus, Old Finglas Road  
Dublin D11 KXN4, IE**

⑯ Inventor/es:

**COULTER, IVAN**

⑯ Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 963 291 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

## Fabricación de múltiples minicápsulas

La presente invención se refiere a la fabricación de múltiples minicápsulas o miniesferas, que contienen una entidad farmacéutica.

## 5 Descripción de la técnica anterior

Se ha desarrollado un número de enfoques de formulación para potenciar la solubilidad, permeabilidad y/o estabilidad de principios activos farmacéuticos u otros compuestos que de otro modo podrían haberse vuelto incompatibles con los formatos de administración de fármacos existentes. Un par de tales enfoques incluyen minicápsulas sin fisuras y procedimientos de extrusión en estado fundido que producen una gama de fármacos en forma de pellas, píldoras, 10 cápsulas u otros formatos.

En los documentos US 5,882,680 y DE 198 48 849 A1 se describe un procedimiento de fabricación de minicápsulas sin fisuras.

El principio de formación de minicápsulas sin fisuras es el uso de la tensión superficial de una o más soluciones diferentes que, cuando se expulsan a través de un orificio o boquilla con un cierto diámetro y sujetas a frecuencias 15 específicas y flujo gravitacional, adquieren una forma esférica y caen en un flujo de aire de enfriamiento o en una solución de enfriamiento o endurecimiento y la solución de concha exterior donde se gelifica o solidifica. Esto describe brevemente la formación de miniesferas sin fisuras.

La solución del núcleo es principalmente una solución o suspensión hidrofóbica. La solución de la concha exterior normalmente tiene una base de gelatina. Sin embargo, también se puede encapsular una solución hidrofílica con la 20 existencia de una solución intermedia, que puede evitar el contacto directo de la solución del núcleo hidrofílica con la concha exterior. Con una boquilla que tiene un solo orificio, se puede procesar una minicápsula o una perla de suspensión mixta de concha/núcleo. Dado que la boquilla tiene dos orificios (centro y exterior), se puede encapsular una solución hidrofóbica. Con la boquilla que tiene tres o más orificios, se pueden procesar minicápsulas sin fisuras para diversas aplicaciones.

25 En el documento WO2006/035417A se describen minicápsulas sin fisuras de multipartículas de nimodipino que tienen un diámetro promedio de 1.00 a 3.00 mm, más especialmente en el intervalo de 1.50 a 1.80 mm.

Las minicápsulas o miniesferas de una, dos o tres capas resultantes pueden procesarse adicionalmente mediante recubrimiento con diversos polímeros de liberación controlada que modulan la liberación de principios activos farmacéuticos desde los núcleos de minicápsula o miniesfera subyacentes, en su totalidad o partes de los mismos.

30 De acuerdo con invenciones anteriores, las minicápsulas cargadas con fármaco se recubren con polímeros que controlan la tasa para lograr una tasa de disolución diana. El fármaco liberado por estas minicápsulas tiene una difusión controlada a medida que el polímero se hincha y se vuelve permeable, lo que permite una liberación controlada en el GIT. Para lograr un perfil de disolución apropiado, es necesario considerar los siguientes parámetros: 35 procedimiento/condiciones eficientes, solubilidad del fármaco/tamaño de partícula, área de superficie de la minicápsula, diámetro de la minicápsula e idoneidad del polímero de recubrimiento.

El procedimiento de minicápsula conocido tiene un número de beneficios para una gama de compuestos farmacéuticos activos, pero también existen limitaciones potenciales que incluyen problemas relacionados con las compatibilidades de las formulaciones del núcleo con el material de la concha y/o la capa reguladora, cuando sea necesario. Otra posible limitación son las bajas cargas útiles de compuestos farmacéuticos activos que conducen a comprimidos de 40 gran tamaño y poco amigables para el paciente. Otra limitación potencial más es que la liberación controlada es una función de la concha o del recubrimiento de la concha y, de este modo, puede ser limitante. Otra limitación más se refiere a posibles incompatibilidades entre la concha y el núcleo o la capa reguladora que pueden dar como resultado una encapsulación incompleta o minicápsulas de forma irregular.

45 Esta invención está dirigida a proporcionar un procedimiento de minicápsulas mejorado que abordará al menos algunos de estos problemas. El procedimiento mejorado puede conducir al desarrollo de un número de formatos para potenciar aún más la liberación controlada, la solubilidad, la permeabilidad, la disolución y la estabilidad de una gama de compuestos farmacéuticos activos, así como de otras entidades.

## Declaraciones de invención

Según la invención, se proporciona un procedimiento de extrusión en estado fundido que tiene etapas de alimentación, 50 fusión, mezcla, homogeneización y enfriamiento y que comprende los pasos de: extruir un material fundido que puede fluir cuando se calienta, en el que el material fundido que puede fluir contiene un producto farmacéutico junto con uno o más compuestos no terapéuticos; y hacer pasar el extruido fundido formado de este modo a través de una boquilla para darle forma al material extruido fundido en una pluralidad de minicápsulas de forma sustancialmente uniforme, 55 teniendo la boquilla una única salida, caracterizado porque el agente gelificante soluble en agua de un depósito (60) fundido se calienta y bombea dentro del material extruido fundido en la etapa de enfriamiento antes de la descarga

del material extruido fundido en la boquilla de manera que los componentes gelificantes y no gelificantes de la mezcla resultante se mezclen entre sí; porque se aplica una fuerza vibratoria a la boquilla cuando el material extruido fundido pasa a través de la boquilla; y porque el procedimiento comprende además enfriar las minicápsulas en un gas refrigerante o un líquido refrigerante, opcionalmente en el que el procedimiento comprende además preparar una formulación diseñada para administración oral mediante la inclusión de múltiples minicápsulas en una cápsula de gelatina dura o en una bolsita.

En una realización, se aplica una fuerza de corte al extruido. La fuerza de corte se puede aplicar al extruido al salir de la boquilla. La fuerza de corte puede aplicarse mediante uno o más elementos seleccionados entre una fuerza de corte giratoria, un cortador de volante, una cuchilla fija y una cuchilla móvil.

10 En un caso, la boquilla tiene más de un conducto. Al menos algunos de los conductos pueden ser concéntricos.

En una realización, la boquilla tiene más de un puerto de entrada, siendo suministrado el extruido fundido en al menos uno de los puertos de entrada de la boquilla. En un caso, se suministra otro medio a uno de los puertos de entrada de la boquilla. Los medios que entran en diferentes entradas de boquilla pueden estar a diferentes temperaturas o presiones.

15 El medio puede ser un medio encapsulante, un recubrimiento y/o comprender un ingrediente activo tal como un producto farmacéutico.

El procedimiento comprende el paso de enfriar las minicápsulas. Las minicápsulas se pueden enfriar en un gas refrigerante tal como aire. Los elementos moldeados se pueden enfriar en un líquido refrigerante.

El material que se extruye contiene un producto farmacéutico.

20 En una realización, los constituyentes del material que se va a extruir en estado fundido se mezclan y se alimentan a través de un alimentador con temperatura regulada.

En un caso, se suministra un primer medio a una primera entrada de la boquilla desde una primera extrusora y se suministra un segundo medio a una segunda entrada de la boquilla desde una segunda extrusora.

25 En una realización, se suministra un primer medio a una primera entrada de la boquilla desde una primera extrusora y se bombea un segundo medio mediante un medio de bombeo a una segunda entrada de la boquilla.

El material para extrusión en estado fundido comprende uno o más de uno o más compuestos farmacéuticos activos junto con uno o más compuestos no terapéuticos. Los componentes no terapéuticos se pueden seleccionar de uno o más de polímeros fundibles; plastificantes; potenciadores de la solubilidad; potenciadores de la permeabilidad; modificadores de viscosidad; moduladores del pH; surfactantes, hidrogeles; resinas de intercambio iónico; y polímeros de liberación controlada.

30 El material puede comprender un producto farmacéutico en forma cristalina, un producto farmacéutico en forma amorfa estabilizada, un producto farmacéutico en forma micronizada estabilizada, un producto farmacéutico en forma nanoformulada estabilizada, un producto farmacéutico conjugado no covalentemente o un producto farmacéutico conjugado covalentemente.

35 La divulgación también proporciona elementos de forma sustancialmente uniforme cuando se fabrican mediante un procedimiento de la invención. Los elementos son minicápsulas. Los elementos pueden comprender una capa o dos o más capas.

En otro aspecto, la invención proporciona un aparato de extrusión para extruir un extruido fundido que comprende una extrusora que tiene una boquilla que tiene una única salida, un vibrador para aplicar energía de vibración a la boquilla para permitir la formación de gotas cuando el extruido pasa a través de la boquilla, una tolva dosificadora a través de la cual se introducen los ingredientes y cuya tolva dirige la mezcla que se va a extruir al tornillo extrusor en una carcasa, teniendo el tornillo una sección de alimentación, una sección de fusión, una sección de mezcla, una sección de homogeneización, una sección de enfriamiento en una carcasa antes de la boquilla, teniendo el aparato un depósito fundido y estando adaptado para que el material del depósito fundido sea calentado y bombeado al extruido fundido en la sección de enfriamiento del sistema extrusor antes de su descarga en la boquilla, comprendiendo además el aparato un medio de enfriamiento para enfriar el material que sale de la boquilla.

El aparato comprende un vibrador para aplicar fuerza a la boquilla.

En una realización, el aparato comprende medios de corte para aplicar una fuerza de corte. Los medios de corte pueden estar ubicados adyacentes a la salida de la boquilla. Los medios de corte pueden comprender uno o más seleccionados entre una fuerza de cizalla giratoria; un cortador de volante; una cuchilla fija; y una cuchilla móvil

50 La boquilla tiene una única salida.

En una realización, la boquilla comprende una primera entrada en la que se suministra el extruido de la extrusora y al menos una entrada adicional para la entrega de material en la boquilla.

El aparato puede comprender medios de bombeo para la entrega de material a través de la entrada de boquilla adicional.

5 El aparato comprende medios de enfriamiento para enfriar el material que sale de la boquilla.

La divulgación también proporciona miniesferas extruidas en fusión monocapa.

La divulgación proporciona además un producto de dos capas que comprende un núcleo extruido en fusión y una capa exterior. En un caso, la capa exterior es una capa extruida en estado fundido.

10 En la industria farmacéutica se conoce un procedimiento de extrusión por fusión en caliente (HME). Aprovechando el conocimiento de la industria del plástico, los formuladores pueden extruir combinaciones de fármacos, polímeros, plastificantes y otros excipientes funcionales en diversas formas finales para lograr los perfiles de liberación de fármacos deseados. Los beneficios de usar HME sobre las técnicas de procesamiento tradicionales incluyen menos operaciones unitarias; mejor uniformidad del contenido; un procedimiento anhidro; un mecanismo de dispersión para fármacos poco solubles; una alternativa de baja energía a la granulación de alto cizallamiento; menos tiempo de procesamiento en comparación con la granulación húmeda convencional. Sin embargo, uno de los problemas con las técnicas conocidas es que los productos finales no son uniformes en tamaño o forma. Generalmente, el producto final es cilíndrico o en forma de varilla con bordes irregulares. Para superar la irregularidad en la forma, los productos cilíndricos o en forma de varilla se someten a un procedimiento de esferonización para suavizar los bordes ásperos y producir un producto final con forma más esférica que pueda procesarse posteriormente más fácilmente. Un problema adicional es que el procedimiento a menudo implica un alto procesamiento y fuerzas de mezcla por cizallamiento que pueden desnaturalizar ciertos fármacos y, de hecho, polímeros.

25 En el procedimiento tradicional de extrusión en estado fundido, la mezcla extruida en caliente pasa a través de una placa de boquilla anular y se corta en partículas de tamaño similar usando un cuchillo giratorio. En un aspecto de la presente invención se usa una boquilla vibratoria modificada a través de la cual pasa el extruido caliente y desde la cual cae para formar esferas esféricas sin fisuras. La boquilla puede ser no circular para permitir la producción de formas de tiras únicas o múltiples de extruido con una forma cuadrada, rectangular u otra forma bastante regular. Los productos de la invención son uniformes o bastante uniformes en tamaño y forma, lo que se debe a una combinación del caudal de extruido fundido a través de boquillas simples o concéntricas y la frecuencia de vibración a la que está sometida la boquilla. La naturaleza esférica del producto resultante se debe a la tensión superficial del complejo extruido. El procedimiento implica un flujo gravitacional de gotas consecutivas que se enfrian con aire o en un líquido para producir miniesferas o minicápsulas de forma muy regular y tamaño ajustable.

30 En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento mediante el cual el procedimiento de minicápsulas sin fisuras se modifica para incluir un alimentador de extrusión en estado fundido mediante el cual el extruido caliente se mezcla y homogeneiza y se alimenta a través de una estructura de boquilla vibratoria adecuada a una temperatura apropiada para proporcionar una viscosidad adecuada; a una presión apropiada para proporcionar el caudal requerido y la boquilla sometida a una frecuencia de vibración adecuada para dar como resultado el diámetro y la forma esféricos sin fisuras deseados.

35 La invención proporciona un procedimiento en el que la boquilla es una boquilla única. El extruido en tales formas, cuando tiene una única capa, una vez enfriado, es sólido o semisólido, o cuando tiene múltiples capas, una vez enfriado, puede ser cualquiera de forma líquida, semisólida o sólida.

40 La invención proporciona un procedimiento mediante el cual las minicápsulas resultantes comprenden un núcleo líquido, sólido o semisólido que incorpora polímeros de liberación controlada, eliminando así el requisito de la aplicación de recubrimientos poliméricos de liberación controlada. El material encapsulante puede comprender, total o parcialmente, polímeros de liberación controlada.

45 La invención también permite el desarrollo de minicápsulas de una, dos o múltiples capas que se producirán con la inclusión de un agente gelificante, tal como la gelatina. Esto puede superar los problemas asociados con la incompatibilidad inherente de un agente gelificante, tal como la gelatina, con diversas formulaciones de fármacos a base de emulsión o líquido, estando asociadas dichas incompatibilidades con la tensión superficial u otros factores basados en la formulación. De este modo, el procedimiento se adapta a las necesidades de una gama muy amplia de compuestos farmacéuticos activos.

50 La inclusión de un agente gelificante, con o sin otros materiales de liberación controlada extruibles en estado fundido, permite la producción de minicápsulas esféricas más uniformes, que una vez expuestas a diversos entornos acuosos se disuelven, lo que da como resultado capas exteriores perforadas o múltiples que pueden dar como resultado una mejor o más controlada degradación del material extruido fundido restante. Cualquiera o ambos del agente gelificante y el extruido fundido pueden contener uno o más ingredientes activos o excipientes funcionales adicionales.

Las minicápsulas esféricas extruidas resultantes pueden enfriarse con aire o dejarse caer en un baño de líquido refrigerante, recolectarse y, si es necesario, procesarse para eliminar el líquido refrigerante residual de la superficie y luego, si es necesario, curarse adicionalmente a una temperatura elevada.

5 Las minicápsulas esféricas resultantes pueden recubrirse con capas de fármaco adicionales, polímeros de liberación controlada, polímeros muco o bioadhesivos u otros recubrimientos similares para potenciar la funcionalidad general o el potencial farmacoterapéutico.

En una realización, además de las minicápsulas esféricas extruidas producidas usando una fuerza vibratoria, el extruido sometido a extrusión se puede moldear usando una cuchilla u otra herramienta de corte a medida que el extruido pasa a través de la boquilla o boquillas y se enfriá. La herramienta de corte puede sumergirse en un líquido.

10 El resultado es un producto cilíndrico o casi esférico con una o más capas, conteniendo cada capa uno o más ingredientes farmacéuticos activos u otros ingredientes.

15 La divulgación proporciona productos combinados que contienen dos o más compuestos farmacéuticos activos, que pueden liberarse concomitantemente de una manera de liberación inmediata o controlada o liberarse secuencialmente de una manera de liberación inmediata o controlada para proporcionar un mejor manejo de la enfermedad, tal como la liberación inicial de un diurético del asa proximal seguido de la liberación de un diurético del asa distal o cronoterapéutico.

20 La presente invención permite la inclusión de una amplia gama de polímeros, plastificantes, agentes gelificantes, potenciadores de la permeabilidad, potenciadores de la solubilidad, reguladores del pH, desintegrandes y/o estabilizantes extruibles o termofusibles con una cantidad eficaz de agentes farmacéuticos activos, calentados a la temperatura apropiada para dar como resultado una variedad de formas esféricas.

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse a un sujeto mediante cualquiera de una gama de métodos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, las formulaciones están diseñadas para administración oral mediante la inclusión de múltiples minicápsulas en una cápsula de gelatina dura o en una bolsita, cualquiera de las cuales es adecuada para ser administrada en forma de espolvoreado para geriatría o pediatría.

25 La formulación farmacéutica puede comprender otros componentes.

Los métodos proporcionados en algunos aspectos de la presente invención pueden comprender un paso único o múltiples pasos para preparar la formulación farmacéutica.

30 Diferentes combinaciones que contienen cualquiera de un compuesto farmacéutico activo junto con uno o más componentes del compuesto no terapéutico, incluidos, pero no se limitan a, polímero extruible en estado fundido, plastificante, agente potenciador de la solubilidad, potenciadores de la permeabilidad, polímero de liberación controlada, agente gelificante u otra entidad dará como resultado una variedad de formulaciones, cada una de las cuales posee una gama específica de propiedades. Algunas condiciones o combinaciones de procesamiento pueden ser más adecuadas para tipos o clases particulares de compuestos farmacéuticos activos, mientras que otras combinaciones pueden ser más adecuadas para otros tipos o clases de compuestos farmacéuticos activos. Como parte de la presente invención se proporcionan métodos para la selección de un compuesto farmacéutico activo particular con polímeros extruibles o fundibles apropiados.

35 En la invención, los componentes y parámetros del procesamiento se pueden seleccionar fácilmente. Por ejemplo, es posible seleccionar polímeros extruibles o fundibles con una temperatura de fusión que sea compatible con la sensibilidad al calor de compuestos farmacéuticos activos particulares u otros componentes no terapéuticos.

40 La invención también facilita la combinación en una única minicápsula esférica de compuestos farmacéuticos activos con diferentes sensibilidades a la temperatura con polímeros extruibles o fundibles con puntos de fusión complementarios y procesar cada uno dentro del mismo procedimiento pero a diferentes temperaturas adecuadas.

45 La extrusora usada para poner en práctica la invención puede ser cualquier modelo apropiado disponible comercialmente equipado para manipular alimento seco y que tenga una zona de transporte sólida, una o múltiples zonas de calentamiento y una boquilla vibratoria que comprenda una o más entradas y una salida. El tornillo extrusor puede ser simple o doble y puede poseer múltiples zonas de calentamiento separadas con temperatura controlable. La forma de la boquilla y la fuerza vibratoria, así como la velocidad del fluido de entrada, pueden variarse para modificar la forma y el tamaño de las partículas resultantes. Además de la fuerza vibratoria, se puede usar una cuchilla u otra herramienta de corte para permitir la formación de esferas bastante uniformes o pellas cilíndricas o de otra forma, dependiendo de la configuración o forma de la matriz.

50 Dependiendo de la forma del producto requerida, el procedimiento puede variarse modificando las condiciones de procesamiento. Tales condiciones incluyen, a modo de ejemplo, composición de la formulación, tasa de alimentación, temperatura de funcionamiento, velocidad del tornillo de la extrusora, tiempo de residencia, longitud de la zona de calentamiento y par de torsión y/o presión de la extrusora así como configuración de la boquilla o matriz, velocidad de entrada de la boquilla, fuerza vibratoria de la boquilla o velocidad de la herramienta de corte. El resultado es un número de formatos de formulación.

La formulación del núcleo, ya sea semisólida o líquida, puede contener una matriz hinchable que servirá para desarrollar una presión osmótica interna para potenciar la liberación del contenido del núcleo una vez que la concha o el revestimiento exterior se haya visto comprometido por el entorno intestinal o colónico.

5 La invención también facilita la incorporación de activos o excipientes micronizados o nanoformulados para ser liberados según requerimiento. Las nanoformulaciones pueden incluir nanopartículas lipídicas para potenciar la absorción de entidades hidrofílicas y lipofílicas.

La invención permite la incorporación de activos modificados, ya sea covalentes o no covalentes, para modificar la absorción, la estabilidad o la inmunogenicidad o para dirigir la administración pasiva o activa de fármacos.

10 La invención también permite la incorporación de potenciadores de la biodisponibilidad, incluidos, pero no se limitan a, potenciadores de la permeabilidad e inhibidores de la bomba de proteoglicanos (PgP) e inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

La invención permite además la inclusión de enzimas proteolíticas u otras enzimas degradativas, ya sea en la luz gastrointestinal o sistémicamente.

15 La invención permite adicionalmente la inclusión de inhibidores de enzimas, incluidos, pero no se limitan a, inhibidores de lipasa.

En la presente invención es posible incluir moduladores del pH (dichos moduladores pueden potenciar la solubilidad), proteger entidades sensibles al pH y/o modificar la liberación de minicápsulas o miniesferas.

20 También es posible incluir reguladores de la absorción para, por ejemplo, prevenir la absorción de ciertos nutrientes o subunidades metabolizadas de los mismos desde el intestino, incluidos, pero no se limitan a, componentes lipídicos, componentes de carbohidratos y componentes proteicos. Estos pueden incluir secuestrantes de ácidos biliares.

Es posible además incluir agentes immunomoduladores, incluidos, pero no se limitan a, adyuvantes de vacunas, alérgenos, entidades antialérgicas, inductores de tolerancia oral, etc.

La invención también permite la incorporación de excipientes para mejorar la absorción linfática o hepática, incluidos, pero no se limitan a, excipientes lipídicos, ciclodextrinas y ciclodextrinas modificadas.

25 Adicionalmente, la invención permite el desarrollo de formulaciones a prueba de manipulaciones de, por ejemplo, ciertas entidades adictivas al permitir combinaciones de la entidad farmacéutica activa con un antídoto, un irritante, un anticuerpo u otras entidades similares que cuando se administran por vía oral son ineficaces pero, cuando se manipulan, neutralizan la eficacia farmacéutica activa.

30 Adicionalmente, la invención permite el desarrollo de formulaciones antibióticas con mayor tiempo de residencia en el intestino delgado o liberación localizada en las células epiteliales del colon para reducir el daño a la flora bacteriana del colon.

La formulación farmacéutica, en particular para los formatos de múltiples capas, puede ser una cera, emulsión, pasta, crema o ungüento que contiene los disolventes apropiados (tales como agua, acuoso, no acuoso, polar, no polar, hidrópico, hidrofílica y/o combinaciones de los mismos) y opcionalmente otros compuestos (estabilizantes, perfumes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores del pH, adhesivos, agentes enmascaradores del sabor, colorantes, conservantes, antioxidantes, surfactantes y/o modificadores de la biodisponibilidad). Se contempla que se puedan incluir potenciadores de la biodisponibilidad tales como alcoholes u otros compuestos que potencien la penetración del compuesto terapéutico de la formulación farmacéutica.

40 Para administración oral, bucal y sublingual, la formulación farmacéutica puede estar en forma de cápsula de gel, comprimido oblongo, comprimido, cápsula, suspensión o polvo. Para la administración rectal, la formulación farmacéutica puede estar en forma de supositorio, ungüento, enema, comprimido o crema para liberar el compuesto en los intestinos, el ángulo sigmoideo y/o el recto.

45 En formas farmacéuticas unitarias sólidas, los compuestos se pueden combinar con portadores convencionales, por ejemplo: aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina; agentes desintegrantes, tales como almidón de maíz, goma guar, almidón de patata o ácido algínico; lubricantes, tales como ácido esteárico o estearato de magnesio; y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa o almidón de maíz y similares.

50 Adicionalmente, los ingredientes activos pueden estar parcialmente encapsulados, completamente encapsulados, formando complejos parcialmente adsorbidos, formando complejos completamente adsorbidos o combinaciones de los mismos. Tal encapsulación se puede lograr usando procedimientos convencionales y puede usar agentes insolubles en agua o solubles en agua.

Para preparaciones en suspensión, la formulación farmacéutica puede incluir aceites, por ejemplo, aceites fijos, tales como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva; ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isosteárico; y ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo,

5 miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. También pueden mezclarse con alcoholes, tales como etanol, isopropanol, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol; con cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol; con éteres, tales como poli(etilenglicol) 450, con hidrocarburos de petróleo, tales como aceite mineral y petrolato; con agua o con mezclas de las mismas; con o sin la adición de un surfactante, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente apropiado.

10 También se pueden emplear aceites en la preparación de formulaciones del tipo gelatina blanda y supositorios. Se pueden emplear agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, y gliceroles en la preparación de formulaciones en suspensión que pueden contener adecuadamente agentes de suspensión, tales como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa, así como soluciones reguladoras y conservantes. Se pueden emplear jabones y detergentes sintéticos como surfactantes y como vehículos para composiciones detergentes. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos, metales alcalinos, amonio y trietanolamina. Los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de poli(oxietileno)-bloque-poli(oxipropileno); y detergentes anfóteros, por ejemplo, beta-aminopropionatos de alquilo y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina; y mezclas de los mismos.

15

20 Se pueden emplear un número de aglutinantes hidrofóbicos fundibles, que incluyen, pero no se limitan a, cera de abejas, cera de carnauba, palmitato de cetilo, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, cera microcristalina, cera de parafina, ácido esteárico, Gelucire 44/01, Gelucire 35/10 y alcohol esteárico.

25 Se pueden emplear un número de aglutinantes fusibles hidrofílicos, incluidos, pero no se limitan a, Gelucire 50/13, Gelucire 44/10, Poloxamer 188, Polietilenglicol 2000, Polietilenglicol 3000, Polietilenglicol 6000, Polietilenglicol 8000, Polietilenglicol 10000, Polietilenglicol 20000 y estearato 6000 WU 644.

30 25 Algunas realizaciones de la presente invención requieren agentes solubles en agua. Tales agentes gelificantes solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, gelatinas, proteínas, polisacáridos, almidones, celulosas y combinaciones de los mismos. Otros materiales de recubrimiento solubles en agua pueden estar compuestos por, pero no se limitan a, albúmina, pectina, goma guar, carboximetilalmidones, carboximetilcelulosas, carragenano, agar y similares, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, pululano y combinaciones de los mismos.

35 30 Se contempla que en la presente invención se puede usar una o una combinación de formas de dosificación de liberación inmediata, liberación acelerada, acción prolongada, liberación sostenida, liberación controlada o liberación lenta. El curso y la duración de la administración y los requisitos de dosificación para la formulación de la presente invención variarán según el sujeto que se esté tratando, el compuesto que se administre, la formulación usada, el método de administración usado, la gravedad y el tipo de indicación que se esté tratando, la coadministración de otros fármacos y otros factores.

40 35 Los compuestos terapéuticos contenidos en la formulación se pueden formular como sus sales farmacéuticamente aceptables. Como se usa en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto terapéutico original se modifica preparando las sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mállico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, flunárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

45 40 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto terapéutico original que contiene una unidad estructural básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad predeterminada de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren los medios no acuosos. Se encuentran listas de sales apropiadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418. Adicionalmente, los compuestos terapéuticos contenidos en la formulación pueden formularse para incluir variantes modificadas covalentemente, en las que las entidades que potencian la permeabilidad, potencian la estabilidad, modifican la inmunidad u otras entidades que incluyen óxido nítrico o donantes de óxido nítrico se conjugan con la molécula pequeña o el compuesto(s) terapéutico(s) biofarmacéutico que se está(n) formulando.

55

50 La invención no se limita a las realizaciones descritas anteriormente, que pueden variar en detalle.

Como se usa en la descripción de la presente invención, el término "cantidad eficaz" se define como una cantidad o dosis suficiente para provocar una respuesta fisiológica *in vitro* o *in vivo*.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá más claramente a partir de la siguiente descripción de la misma, dada únicamente a modo de ejemplo, en la que:

5 Las figuras 1 a 5 son diagramas que ilustran un procedimiento de extrusión en estado fundido.

La figura 6 es un diagrama que ilustra el procedimiento de extrusión en estado fundido modificado de la presente invención.

Las figuras 7 a 12 ilustran productos producidos usando esta tecnología;

10 Descripción detallada

Con referencia a los dibujos, la figura 1 es un diagrama que ilustra en general un procedimiento de extrusión en estado fundido modificado que comprende una boquilla vibratoria que puede tener conductos concéntricos únicos o múltiples que permiten la formación de gotas que dan como resultado la formación de miniesferas sólidas. Además o como alternativa al uso de una fuerza vibratoria para formar la gota, también se puede aplicar una herramienta de corte.

15 Con más detalle, la figura 1 ilustra un procedimiento para producir miniesferas sólidas mediante extrusión fundida a través de una única boquilla. El aparato usado en el procedimiento comprende una extrusora 1 que tiene una tolva 2 dosificadora a través de la cual se introducen diversos ingredientes tales como un fármaco, polímeros extruibles, plastificantes y similares. La tolva 2 dirige la mezcla a extruir a los tornillos 3 extrusores en una carcasa 4. El tornillo tiene una sección 5 de alimentación, una sección 6 de fusión, una sección 7 de mezcla, una sección 8 de homogeneización. También hay una sección 9 de enfriamiento en la carcasa antes de la descarga en una boquilla 10.

20 En la sección 5 de alimentación, la mezcla procedente de la unidad 2 dosificadora entra uniformemente en la cámara de tornillo a través de uno o más tornillos 3 extrusores. En la sección 6 de fusión, la mezcla se calienta por encima de la temperatura de transición vítrea de los polímeros extruibles. En la sección 7 de mezcla, el movimiento del tornillo extrusor mezcla aún más la mezcla fundida. En la sección 8 de homogeneización, la mezcla fundida se homogeneiza aún más y se entrega a la cámara 9 de enfriamiento. La boquilla 10 puede ser una boquilla uni o poli (di, tri o más) concéntrica y el fundido caliente pasa a través de una u otra de las boquillas 10.

25 La boquilla 10 está sometida a una energía de vibración generada por un vibrador 15 con frecuencias y fuerzas de vibración controlables.

30 Además de un vibrador 15, el extruido puede someterse a corte mediante cualquier herramienta de corte adecuada, tal como una cuchilla 18 giratoria, como se ilustra en la figura 1A, en la salida de la boquilla. La cuchilla 18 gira alrededor de un pivote 19.

El aparato y procedimiento ilustrados en la figura 1 se usan para producir miniesferas 20 sólidas.

35 La figura 2 es un diagrama que ilustra un procedimiento de extrusión en estado fundido modificado que no entra dentro del alcance de la presente invención, que comprende una boquilla vibratoria que puede tener múltiples conductos concéntricos a través de los cuales fluyen diferentes formulaciones. Además o como alternativa al uso de una fuerza vibratoria para formar la gota, también se puede aplicar una herramienta de corte.

40 Con más detalle, la figura 2 ilustra un procedimiento y un aparato para producir una miniesfera sólida de dos capas o minicápsulas 30 llenas de líquido. El aparato es similar al descrito con referencia a la figura 1 y a partes similares se les asignan los mismos números de referencia. Una parte de la concha del producto final se procesa a partir de un depósito 37 fundido que puede incluir una bomba de suministro (no mostrada). En el depósito 37 se calienta el agente gelificante y se bombea a través de una boquilla 38 para formar una concha alrededor del extruido fundido o enfriado. La boquilla 38 puede tener un vibrador 39 para suministrar frecuencias o fuerzas vibratorias controlables. La boquilla es concéntrica y la gelatina con o sin excepciones y/o con o sin fármaco pasa a través del exterior 32 mientras que la masa fundida extruible con o sin fármaco pasa a través del interior 31.

45 El producto resultante 30 puede ser una miniesfera sólida multicapa o una minicápsula llena de líquido. El núcleo extruido puede comprender material líquido, semisólido o sólido a temperatura ambiente. La capa exterior puede comprender un agente gelificante, que incluye polímeros extruibles en estado fundido, simples o complejos, plastificantes, fármacos y/u otros excipientes y se mezcla a temperaturas elevadas en un depósito fundido. Todas las capas pueden contener uno o más compuestos farmacéuticos activos.

50 La figura 3 es un diagrama que ilustra un producto de extrusión en estado fundido modificado que usa un procedimiento de extrusión en estado fundido doble o dual, que no entra dentro del alcance de la presente invención. Con más detalle, la figura 3 ilustra un procedimiento y aparato que usa dos sistemas extrusores 40, 41 para producir minicápsulas de dos capas. Uno de los sistemas extrusores 40 se usa para procesar el núcleo y el segundo 41 se usa

para procesar la concha. Cada uno de los sistemas extrusores es similar a los descritos anteriormente con referencia a las Figuras 1 y 2 anteriores y a las partes similares se les asignan los mismos números de referencia. Puede haber una boquilla común 46 con salidas internas y externas concéntricas 47, 48 respectivamente. Nuevamente, se puede usar una herramienta de corte además de o como alternativa a los vibradores 15. El núcleo del producto final 45 puede 5 comprender material líquido, semisólido o sólido a temperatura ambiente, mientras que la concha puede comprender un agente gelificante, incluyendo polímeros extruibles en fusión, simples o complejos, plastificantes, fármacos y/u otros excipientes.

La figura 4 es un diagrama que ilustra un procedimiento de fusión modificado, que no cae dentro del alcance de la 10 presente invención, cuya concha se deriva del extruido en fusión de una extrusora que puede comprender un agente gelificante, incluidos polímeros extruibles en fusión, plastificantes simples o complejos, fármaco y/u otros excipientes mientras que el núcleo puede estar comprendido por materiales hidrofílicos o lipofílicos que son líquidos, semisólidos o sólidos a temperatura ambiente. Además o en lugar del uso de una fuerza vibratoria para formar la gota, también se 15 puede aplicar una herramienta de corte.

Con más detalle, la figura 4 ilustra un procedimiento y un aparato para producir minicápsulas o miniesferas 50 de 15 concha extruibles inversas. La disposición es similar a la de la figura 2 y a partes similares se les asignan los mismos números de referencia. La diferencia es que el sistema extrusor se usa en este caso para extruir la concha, mientras que el sistema de bomba fundida se usa para procesar la concha del producto 50 final. La boquilla es concéntrica y la gelatina con o sin excipientes y/o fármaco se pasa a través del interior 51 mientras que el extruido fundido con o sin fármaco pasa a través del exterior 52.

20 La figura 5 es un diagrama que ilustra un procedimiento y aparato de la invención que combina extrusión por fusión y recubrimiento por pulverización, que no entra dentro del alcance de la presente invención. Con más detalle en la figura 5, se ilustra un procedimiento y un aparato que combina extrusión por fusión y recubrimiento por pulverización. El sistema es similar al descrito con referencia a la figura 1 y a piezas similares se les asignan los mismos números de referencia. En este caso, el producto de salida 70 de la boquilla 10 se somete a un recubrimiento por pulverización 75 25 en procedimiento o en línea. El material del núcleo es un extruido producido mediante extrusión en estado fundido en caliente convencional o el procedimiento de minicápsulas mediante el cual el extruido saliente está en estado sólido o Forma semisólida esférica o no esférica. El recubrimiento por pulverización se produce en una cámara de vacío o calentada y el material que se va a recubrir está en forma de disolvente o de otro modo fácilmente secable. Las formas 30 recubiertas resultantes se recolectan para su posterior procesamiento o de otro modo. El material recubierto por pulverización puede comprender polímeros de liberación controlada u otras entidades similares, plastificantes, disolventes, entidades activas, adhesivos, etc. El producto se puede procesar adicionalmente para agregar cubiertas activas o funcionales adicionales según se deseé.

35 La figura 6 es un diagrama que ilustra un procedimiento de extrusión en estado fundido modificado que comprende una boquilla vibratoria. Además del uso de una fuerza vibratoria para formar la gota, también se puede aplicar una herramienta de corte. El producto resultante puede ser una miniesfera sólida multicapa o similar. El extruido incluye un agente gelificante, que es soluble en agua, y se introduce en el extruido en la etapa de enfriamiento.

40 En la figura 6 se ilustra un procedimiento y un aparato que combina la extrusión en estado fundido para incluir la mezcla con entidades solubles en agua. El sistema es similar al de la figura 2 y a piezas similares se les asignan los mismos números de referencia. La diferencia es que en este caso el material procedente de un depósito 60 fundido 45 se calienta y se bombea al interior del extruido fundido en la sección de enfriamiento del sistema extrusor. La concha 61 y el núcleo 62 están mezclados entre sí.

45 El formato final, esférico o cilíndrico, comprende un agente gelificante, que incluye polímeros extruibles en estado fundido, simples o complejos, plastificantes, fármacos y/u otros excipientes y se mezcla a temperaturas elevadas en un depósito fundido. Todas las capas pueden contener uno o más compuestos farmacéuticos activos. La figura 7 es 50 un diagrama que ilustra un producto de extrusión en estado fundido usando el procedimiento según la figura 1 o la figura 6. El producto 80 monocapa resultante puede comprender una combinación que incluye uno o más de, pero sin limitarse a, polímeros de extrusión en estado fundido; plastificante; agente activo (farmacéutico o nutricional); entidades funcionales, incluidos, pero no se limitan a, desintegrantes, agentes hinchables; hidrogeles; moduladores de pH, etc.; o agentes gelificantes, incluidos, pero no se limitan a, gelatina, carragenina, quitosano (o derivados de los mismos), silicio, etc. Los plastificantes se seleccionan para reducir las temperaturas y presiones de procesamiento, así como para estabilizar las formas farmacéuticas activas. La miniesfera puede incluir adicionalmente un agente 55 gelificante para potenciar la forma o una entidad hidrofílica que acelerará la disolución en soluciones acuosas. Los productos representados pueden incluir un material hinchable para permitir la retención gástrica de miniesferas individuales o permitir que las miniesferas individuales se fusionen y/o moléculas adhesivas para potenciar la interacción con el moco que reviste la pared gástrica, intestinal y colónica o directamente con las células epiteliales gástricas, intestinales o colónicas. El producto puede procesarse adicionalmente para agregar cubiertas activas o funcionales adicionales según se deseé.

60 La figura 8 es un diagrama que ilustra además un producto 85 producido usando un procedimiento como el que se ilustra en la figura 2, en el que el núcleo 86 comprende un extruido que es líquido, semisólido o sólido a temperatura ambiente, mientras que la concha 87 comprende un agente gelificante. El núcleo 86 puede comprender una

- combinación que incluye uno o más de, pero no se limitan a, polímeros de extrusión en fusión; plastificante; agente activo (farmacéutico o nutricional); entidades funcionales, incluidos, pero no se limitan a, desintegrantes, agentes hinchables; hidrogeles; moduladores del pH, etc., mientras que la concha está compuesta de agentes gelificantes, incluidos, pero no se limitan a, gelatina, carragenano, quitosano (o derivados de los mismos), silicio, etc., que pueden 5 incluir adicionalmente agentes activos y/o agentes funcionales. El producto puede procesarse adicionalmente para agregar cubiertas activas o funcionales adicionales según se deseé.
- La figura 9 es un diagrama que ilustra un producto 90 producido usando un procedimiento como el ilustrado en la figura 3 que da como resultado una minicápsula o miniesfera de dos capas, cuyo núcleo 91 puede ser líquido, 10 semisólido o sólido a temperatura ambiente mientras que la concha 92 es sólido y puede comprender, además de agentes farmacéuticos o nutricionales activos, diversas entidades funcionales, que incluyen, pero no se limitan a, agentes hinchables, agentes adhesivos, desintegrantes, moduladores del pH, etc. El producto puede procesarse adicionalmente para agregar cubiertas activas o funcionales adicionales según se deseé.
- La figura 10 es un diagrama que ilustra que además del producto producido mediante cualquiera de los procedimientos 15 ilustrados en las figuras 1-6, los productos 100 de una o dos capas resultantes pueden tener capas adicionales o estar recubiertos adicionalmente, tales cubierta(s) 101 incluyen agentes activos, material hinchable, agentes adhesivos, polímeros de liberación controlada, desintegrantes, agentes gelificantes, etc. Tales recubrimientos se pueden agregar durante el procedimiento o usando tecnologías de recubrimiento convencionales, incluidos diversos recubridores de lecho fluidizado o en bandeja.
- La figura 11 es un diagrama que ilustra una minicápsula 105 de múltiples capas que contiene un núcleo 106 semisólido 20 o líquido que incluye un material hinchable hidrofilico. El material hinchable se puede mezclar con la formulación del núcleo, en la concha o en una capa reguladora.
- La figura 12 es un diagrama que ilustra que, además del producto producido mediante cualquiera de los procedimientos 25 ilustrados en las Figuras 1 a 6, los productos resultantes de una o varias capas se forman mediante la aplicación de una fuerza vibratoria aplicada a la boquilla (s) mientras el extruido está en estado fundido, el uso de una herramienta de corte en combinación con una fuerza vibratoria sobre el extruido cuando sale de la(s) matriz(es) da como resultado un producto 110 cilíndrico de una o varias capas. El núcleo puede ser líquido o semisólido con o sin un agente gelificante y/o un material hinchable. La concha puede comprender ingredientes de liberación controlada con agente gelificante. Adicionalmente, el revestimiento de la concha puede estar incompleto, permitiendo la liberación o disolución simultánea del núcleo y la concha.
- 30 Además del uso de boquillas o matrices circulares, la salida o matriz puede tener otras formas, incluidas, pero no se limitan a, formas cuadradas, rectangulares, elípticas u otras similares. El producto extruido resultante tendrá una forma no esférica bastante uniforme.
- La invención combina los beneficios de los procedimientos de minicápsula sin fisuras y de extrusión por fusión. El 35 procedimiento de extrusión por fusión dará como resultado el desarrollo de una gama de formulaciones que abordarán la solubilidad y la disolución, así como otros problemas, mientras que el procedimiento de extrusión por fusión permitirá partículas más uniformes, recubrimientos potenciados de liberación controlada, mucoadhesivos o bioadhesivos, polímeros hinchables, así como otras ventajas. Los productos de la invención serán apropiados para su posterior procesamiento en cápsulas de gelatina dura, píldoras, pellas, supositorios, bolsitas u otros formatos de administración.
- 40 En la invención, dependiendo de la viscosidad, tensión superficial, temperatura u otra variable, el extruido fundido se pasa a través de una boquilla vibratoria para formar una partícula esférica u otra forma deseada. El diámetro de las partículas dependerá de la viscosidad, el caudal, la tensión superficial, así como del diámetro de la boquilla y la frecuencia de vibración a la que se ajusta la boquilla y, cuando esté presente, la velocidad de rotación o la fuerza de la herramienta de corte en la boquilla o la punta de la matriz. La herramienta de corte puede ser un cortador giratorio, 45 un cortador de cizalla, un cuchillo, todos los cuales pueden ser fijos o girar libremente y pueden estar compuestos por cualquier combinación de los anteriores. Luego, las partículas resultantes se enfrián en el aire o se dejan caer o se forman en un líquido refrigerante, se recolectan y, si es necesario, se curan durante la noche a una temperatura elevada.
- La divulgación proporciona una matriz o boquilla que puede ser una boquilla concéntrica que comprende dos o más 50 boquillas. Un agente formador de película y/o polímero, que incluye, pero no se limitan a, gelatina y/o etilcelulosa puede fluir a través de una boquilla exterior. La boquilla interior puede contener una formulación que es líquida a temperatura ambiente y que permanece en estado líquido o semisólido a temperatura ambiente. En esta variante de la divulgación, la siguiente boquilla puede contener una mezcla de polímero/plastificante de liberación controlada que contiene uno o más compuestos farmacéuticos activos. Se pueden proporcionar boquillas adicionales que contienen polímeros gelificantes y/o de liberación controlada con o sin uno o más compuestos farmacéuticos activos.
- 55 Muchas variables de control o condición pueden alterarse durante los procedimientos de extrusión y formación de partículas para formar una formulación apropiada. Tales variables incluyen, pero no se limitan a, composición de la formulación, tasa de alimentación, temperatura de funcionamiento, revoluciones por minuto del tornillo de la extrusora, tiempo de residencia, configuración de la matriz, longitud de la zona de calentamiento y par de torsión y/o presión de

la extrusora, configuración de la boquilla y frecuencia de vibración, herramienta de corte, frecuencia o fuerza de rotación, etc. Tales condiciones pueden optimizarse fácilmente usando técnicas conocidas para los expertos en la técnica.

5 La invención proporciona un aparato que se basa en un procedimiento de fusión y una boquilla vibratoria de flujo presurizado o gravitacional en el que se mezclan un agente o agentes farmacéuticos activos con excipientes apropiados que potencian solubilidad, permeabilidad, estabilidad o liberación controlada, luego la mezcla se calienta rápidamente para fundir los excipientes y/o el agente o agentes farmacéuticos activos y ya sea empujado o gravitacionalmente fluye a través de una boquilla vibratoria que comprende una única boquilla. Las minicápsulas resultantes pueden comprender una, dos, tres o más capas, una o más de las cuales pueden ser líquidas, semisólidas o sólidas. En todos los casos las minicápsulas resultantes tienen una forma esférica regular. Adicionalmente, la invención facilita el recubrimiento de las minicápsulas resultantes para controlar aún más la liberación farmacéutica activa, la mejora de la estabilidad y/o la adhesión a las células epiteliales o mucosas intestinales o colónicas. Adicionalmente, la invención permite la liberación dirigida de formulaciones administradas por vía oral a regiones específicas del tracto gastrointestinal para maximizar la absorción, conferir protección a la carga útil, optimizar el 10 tratamiento del tejido intestinal enfermo o potenciar la biodisponibilidad oral. El resultado son composiciones de liberación modificada que, en funcionamiento, liberan uno o más ingredientes activos de una manera única, bimodal o multimodal. La presente invención proporciona además formas de dosificación orales sólidas, sobres o supositorios que contienen dichas composiciones de liberación controlada en minicápsulas múltiples, así como métodos para administrar uno o más ingredientes activos a un paciente de manera bimodal o multimodal. Adicionalmente, la 15 invención permite administrar uno o más productos farmacéuticos activos de forma secuencial o concomitante para mejorar el tratamiento y la gestión de enfermedades y beneficiarse de los ritmos circadianos naturales del cuerpo.

20

Los compuestos denominados "extruibles por fusión en caliente" en este documento son aquellos que pueden extruirse por fusión en caliente. En condiciones estándar de temperatura y presión ambiente, un polímero extruible termofusible es aquel que es suficientemente rígido pero que es capaz de deformarse o formar un estado semilíquido bajo calor o presión elevados. Aunque el procedimiento y las formulaciones descritas en esta invención no necesariamente implican plastificantes, pueden incluirse dentro del alcance de la invención.

El término extrusión por fusión en caliente es un término amplio que lo abarca todo, pero puede abarcar otros procedimientos equivalentes, tales como el moldeo por inyección, la inmersión en caliente, la fundición por fusión y el moldeo por compresión. Mediante el procesamiento mediante cualquiera de los métodos anteriores, las formulaciones 30 resultantes pueden moldearse según sea necesario según el modo de administración deseado, por ejemplo, comprimidos, píldoras, pastillas, supositorios y similares. Para los fines de la divulgación de esta invención, el término extrusión en estado fundido en caliente es intercambiable con el extrusión en estado fundido y se aplica no solo a la extrusión de material fundido a partir de equipos de extrusión en estado fundido en caliente tradicionales sino también a la extrusión de material fundido de equipos de extrusión en estado fundido en caliente no tradicionales, incluido el 35 procedimiento de minicápsulas sin fisura, modificaciones a los equipos tradicionales de extrusión en estado fundido en caliente, modificaciones al equipo de minicápsulas, híbridos u otros formatos posibles mediante los cuales un material fundido puede extruirse mediante la aplicación de fuerza, incluida la fuerza gravitacional.

El procedimiento de extrusión por fusión en caliente empleado en algunas realizaciones de la invención se realiza a 40 una temperatura elevada dentro de un intervalo de temperatura operativa que minimizará la degradación o descomposición del compuesto terapéutico durante el procesamiento. El intervalo de temperatura de funcionamiento está generalmente en el intervalo desde aproximadamente 35 grados Celsius a aproximadamente 160 grados Celsius, dependiendo de la temperatura de fusión del polímero y/o plastificante, según lo determinado por los controles de la zona de calentamiento.

La extrusión por fusión en caliente se puede realizar empleando una lechada, un sólido, una suspensión, un líquido, 45 un polvo u otra alimentación similar que comprenda el polímero extruible y un compuesto terapéutico. Se puede emplear alimento seco o húmedo en el procedimiento de la presente invención.

El procedimiento de extrusión por fusión en caliente se describe generalmente como sigue. Se mezcla una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico en polvo con un polímero extruible y, en algunas realizaciones, se añade un plastificante a la mezcla. El compuesto farmacéutico se puede añadir a la mezcla en una variedad de proporciones, 50 dependiendo del perfil de liberación deseado, la actividad farmacológica y la toxicidad del compuesto terapéutico y otras consideraciones similares. Luego, la mezcla se coloca en la tolva de la extrusora y se pasa a través del área calentada de la extrusora a una temperatura que derretirá o ablandará el polímero extruible y/o plastificante, si está presente, para formar una matriz por toda la cual se dispersa el compuesto terapéutico. La mezcla fundida o ablandada sale luego a través de una matriz u otro elemento similar, momento en el cual la mezcla, también llamada extruido, 55 comienza a endurecerse. Tradicionalmente, como el extruido todavía está tibio o caliente al salir de la matriz, generalmente se ha cortado en partículas distintas y luego se ha molido, moldeado, esferonizado en perlas y/o comprimido o procesado de otro modo hasta la forma física deseada.

Aunque se conocen diversas formulaciones farmacéuticas de extrusión por fusión en caliente y métodos para prepararlas, el desarrollo de formulaciones simples para la administración de fármacos y métodos para producirlas 60 sigue siendo un problema en la industria farmacéutica. Sigue existiendo una necesidad en la técnica de desarrollar

5 formulaciones farmacéuticas de liberación controlada, así como métodos mejorados y más eficientes para su preparación. La invención proporciona un procedimiento que aumentará la uniformidad de la formulación final y modificará la estructura y funcionalidad de la minicápsula esférica de extrusión en estado fundido resultante. Esto elimina la necesidad de un procesamiento adicional para producir partículas extruidas en estado fundido "esferonizadas". Adicionalmente, la presente invención tiene la capacidad de producir minicápsulas, cuyo núcleo 10 puede ser líquido, semisólido o sólido, mientras que la concha puede estar compuesta por complejos de polímeros extruibles. Como tal, en un paso, se producen minicápsulas de liberación controlada que no requieren gelatina ni la necesidad de recubrir minicápsulas con concha de gelatina con polímeros de liberación controlada adicionales. Adicionalmente, al eliminar el requisito de un agente gelificante o una concha compuesta por el mismo, se maximiza 15 la capacidad de carga útil de la minicápsula. Otro beneficio de la presente invención es la posibilidad de introducir excipientes para modular aún más la cinética de liberación de agentes farmacéuticos activos tanto hidrofílicos como hidrofóbicos a partir de las formas de producto resultantes. Dependiendo de los materiales incorporados, el producto resultante puede servir para mantener la estabilidad de diversos formatos de fármacos, incluidas diversas estructuras amorfas o cristalinas. De este modo, la invención introduce eficiencias tanto en los procedimientos de extrusión por fusión como en los de minicápsulas al tiempo que introduce funcionalidades adicionales en los productos resultantes, así como también aumenta la carga de sustancia activa en función del peso.

#### Excipientes y ejemplos del procedimiento de fusión en caliente

20 En el desarrollo de formulaciones de HME, la elección del polímero es un factor crítico para obtener el perfil de liberación de fármaco deseado durante el desarrollo de la formulación de HME. Una buena elección de polímero facilita el procesamiento en la extrusora. Se pueden usar muchos polímeros de calidad farmacéutica disponibles comercialmente en formulaciones de HME, incluida la celulosa derivada, el derivado de poli(metacrilato), el poli(etileno-co-acetato de vinilo), el poli(etileno), el poli(acetato de vinilo-co-ácido metacrílico), resinas epoxi y caprolactonas, poli(óxido de etileno), poli(etilenglicol) y otros, incluidas diversas ceras, grasas, excipientes a base de lípidos, incluidas las gamas Gelucire, Witepsol, Labrafil y otras calidades.

25 25 Al elegir un polímero o polímeros, se deben considerar la formulación, las condiciones de procesamiento y los atributos de procesamiento de las materias primas. Por ejemplo, las condiciones de procesamiento por lo general se eligen en función de las propiedades reológicas y térmicas de los materiales que se van a extruir. Las condiciones elegidas deben generar una viscosidad de fusión aceptable para el procesamiento, pero no pueden dar como resultado la degradación de ninguna materia prima. El par de torsión, la presión de la masa fundida y el amperaje del motor de 30 accionamiento son medidas indirectas de la viscosidad de la masa fundida. El par de torsión es la medida del trabajo mecánico necesario para mover el material a través de una extrusora. La presión de fusión es la fuerza generada dentro de la extrusora a medida que los materiales se compactan, se funden y se fuerzan a través de una restricción al final del sistema de extrusión, tal como una matriz. Si la viscosidad, el par de torsión o la presión de fusión son demasiado altos, puede producirse una degradación del fármaco, excipiente o aditivos.

35 35 Las condiciones de procesamiento requeridas por HME están definidas por el diseño del equipo, la selección de polímeros y el uso de diversos aditivos en la formulación.

La viscosidad en estado fundido del polímero se ve afectada por las condiciones de procesamiento en la medida en que temperaturas de procesamiento más altas dan como resultado una viscosidad en estado fundido más baja. A 40 temperatura constante, a medida que aumenta la viscosidad y el peso molecular del material a extruir, también aumenta el par de torsión en la extrusora. Para garantizar que el par de torsión, la presión del cilindro y el amperaje del motor de accionamiento estén dentro de límites aceptables, se pueden incorporar plastificantes a la formulación.

45 45 Los plastificantes trabajan para reducir la temperatura de transición vítreo de una formulación y de este modo facilitar la extrusión del material y aumentar la flexibilidad del extruido. La selección de un plastificante apropiado garantiza que el material pueda procesarse en la extrusora a una temperatura menor o igual con menor energía mecánica, reduciendo así la probabilidad de problemas de degradación asociados con fármacos o polímeros sensibles a la 50 temperatura. En algunas formulaciones, un fármaco puede actuar como plastificante durante el procesamiento, como por ejemplo el ibuprofeno y el itraconazol. Además de potenciar las condiciones de procesamiento, los plastificantes pueden alterar la tasa de liberación del fármaco, por lo que se debe lograr un equilibrio para garantizar que haya suficiente plastificante para facilitar la extrusión, manteniendo al mismo tiempo el perfil de liberación del fármaco deseado. Además, los plastificantes pueden actuar para estabilizar diversas estructuras de fármacos, incluidas estructuras amorfas o cristalinas.

55 55 Hasta la fecha, se han realizado una gama de modificaciones en los equipos HME para generar formas de dosificación finales óptimas. Algunas modificaciones de diseño incluyen la configuración del tornillo, el tipo de extrusora (de tornillo simple o doble), puntos de ajuste de la zona de temperatura a lo largo de la extrusora, el método de carga de material en la tolva de la extrusora (alimentada por restricción o por avalancha) y la tasa de extrusión.

Además de la selección de equipos, la formulación y las condiciones de procesamiento, la selección de polímeros juega un papel importante en el éxito de una formulación de HME. Entre otros, tres polímeros que se usan ampliamente en HME incluyen óxido de polietileno, etilcelulosa e hipromelosa, incluida la hidroxipropilmelcelulosa (HM o HMPC). Cuando se puede desear una liberación rápida seguida de una liberación sostenida ya sea para el mismo ingrediente

farmacéutico activo donde se desea un inicio rápido seguido de una actividad sostenida o para diferentes ingredientes farmacéuticos activos donde se desea una absorción secuencial, el perfil de liberación se puede modular mediante el uso de diferentes fundidos. polímeros de extrusión ya sea en capas esféricas concéntricas o en formas laminares paralelas. Los ejemplos incluyen la gama Metolose de Shin-Etsu que consta de metilcelulosa e hidroxipropilmethylcelulosa, cada una disponible en varias calidades de diferente viscosidad. Metolose SR está diseñado exclusivamente para un agente de matriz hidrofílica que tiene especificaciones más estrictas, lo que es especialmente apropiado para este sistema de matriz. El sistema de matriz hidrofílica es la tecnología de liberación sostenida más simple para formas farmacéuticas orales y consiste esencialmente en un fármaco y un polímero hidrosoluble de alta viscosidad. Variar la composición puede permitir la liberación tanto inmediata como sostenida de uno o múltiples ingredientes farmacéuticos activos.

El óxido de poli(etileno) (PEO) es un polvo hidrofílico blanco que fluye libremente. Es un polímero altamente cristalino disponible en pesos moleculares de 100,000-7,000,000 Da. Actualmente se usa en la industria farmacéutica en aplicaciones tales como sistemas de matriz de dosis sólidas de liberación controlada, sistemas de administración transdérmica de fármacos y bioadhesivos mucosos. PEO es un candidato ideal para HME debido a su amplia ventana de procesamiento. El punto de fusión cristalino del PEO es de ~70 °C, dependiendo del peso molecular. Sin plastificantes, el PEO se puede extruir a temperaturas de procesamiento ligeramente superiores a su punto de fusión, sujeto a las limitaciones del equipo. La posible degradación del PEO durante la extrusión se redujo con la adición de succinato de vitamina E, vitamina E o TPGS de vitamina E, que limitan la pérdida de peso molecular del PEO (K. Coppens *et al.* "Thermal and Rheological Evaluation of Pharmaceutical Excipients for Hot Melt Extrusion", paper documentado presentado en the 2004 AAPS Annual Meeting and Exposition, Baltimore, MD).

Repka *et al.* ("Production and Characterization of Hot-Melt Extruded Films Containing Clotrimazole", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29 (7), 757-765 (2003)) sugirieron que las formas de dosificación producidas por HME pueden mejorar el cumplimiento del paciente. Argumentaron que el HME se puede usar para producir formas farmacéuticas de mayor eficiencia, disminuyendo así la frecuencia de las dosis (21). Este estudio involucró PEO MW 100.000 en combinación con HPC y el ingrediente activo policarbófilo (Noveon AA-1) para producir películas con espesores de 0.34 a 0.36 mm. Se usó una extrusora de un solo tornillo (Killion, KLB-100) con una matriz de película. Se agregó PEG 3350 a la formulación como plastificante con hidroxitolueno butilado y galato de propilo como antioxidantes y clotrimazol (10 % p/p) como antifúngico. La composición exacta de la película no fue divulgada. Se informó que estas películas tenían una excelente uniformidad de contenido. Los estudios de difracción de rayos X de gran angular mostraron que el clotrimazol estaba molecularmente disperso dentro de las películas de HME. El clotrimazol mostró una liberación de orden cero durante 6 horas y una liberación prolongada durante 10 horas.

Schachter P'Solid Solution of a Poorly Soluble Model Drug in a Phase-Separated Polymer Matrix: Melt-Prepared Dispersions based on POLYOX WSR", documento presentado en the 30th Annual Meeting of the Controlled Release Society, Glasgow, Escocia, julio de 2003) investigó PEO MW 100,000 para preparar dispersiones sólidas fundidas con ketoprofeno. El ketoprofeno puro tiene una fuerte transición de fusión. El análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (XRD) en el material mezclado sugirió que el ketoprofeno se disolvía en la fase amorfa de PEO. La dispersión fue estable, como lo indicó el análisis de las muestras almacenadas en condiciones aceleradas (40 °C y 75 % RH) durante un mes. Los autores también probaron la capacidad del PEO para formar dispersiones sólidas con otras estructuras de fármacos. Los resultados de DSC indicaron que el ibuprofeno, tolbutamida, sulfatiazol e hidroflumetazida pueden potencialmente formar dispersiones sólidas en PEO. Los resultados de la resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSNMR) mostraron que las interacciones PEO-ketoprofeno eran lo suficientemente fuertes como para alterar la red cristalina del ketoprofeno, incluso a temperaturas por debajo del punto de fusión de cualquiera de los componentes. Los autores informaron de un aumento en la movilidad del ketoprofeno en la mezcla en relación con la estructura cristalina pura. Estos resultados confirmaron la capacidad del PEO para formar dispersiones sólidas con ketoprofeno a bajas temperaturas.

La etilcelulosa (EC) es un éster etílico de celulosa hidrofóbica. Actualmente, la EC se usa en aplicaciones farmacéuticas para microencapsulación de activos, sistemas de matriz de liberación controlada, enmascaramiento del sabor, granulación por extrusión y disolvente, unión de comprimidos y como recubrimiento de liberación controlada para comprimidos y perlas. EC está disponible en diversos pesos moleculares, y tiene una  $T_g$  de 129-133 °C y un punto de fusión cristalino de 180 °C. EC es un buen candidato para la extrusión porque exhibe un comportamiento termoplástico a temperaturas por encima de su temperatura de transición vítrea y por debajo de la temperatura a la que exhibe degradación (250 °C) (K. Coppens *et al.* "Thermal and Rheological Evaluation of Pharmaceutical Excipients for Hot Melt Extrusion", documento presentado en the 2004 AAPS Annual Meeting and Exposition, Baltimore, MD).

DeBrabander *et al.* studied modifying the release rate of ibuprofen from EC by adding hydrophilic excipients (HM) ("Development and Evaluation of Sustained Release Mini- Matrices Prepared via Hot Melt Extrusion", *J. Controlled Release* 89 (2), 235-247 (2003)). Usaron una extrusora de doble tornillo co-rotativo con una matriz de 3 mm para producir minimatrices. El extruido se cortó manualmente en formas farmacéuticas de 2 mm de longitud. La variación de la proporción de HM a EC en la formulación varió la tasa de liberación del fármaco, y las tasas de liberación aumentaron a medida que aumentó la proporción de HM. Los autores también estudiaron la estabilidad térmica del ibuprofeno después de su extrusión con polímeros. Los autores encontraron que el 98.9 % de la cantidad de ibuprofeno permaneció después de la extrusión, según lo determinado por cromatografía líquida de alta resolución.

- La hipromelosa (HM), un éter de celulosa hidrofílica, está disponible en una gama de viscosidades y sustituciones. Se usa en aplicaciones farmacéuticas tales como matrices de liberación controlada, recubrimientos de comprimidos y aglutinantes de granulación. HM tiene una  $T_g$  de 160-210 °C y muestra una degradación significativa a temperaturas superiores a 250 °C, dependiendo de la sustitución. Ha resultado difícil extruirlo debido a su alta  $T_g$  y su baja temperatura de degradación, lo que le da a HM una ventana de procesamiento estrecha. Una forma de ampliar la ventana de procesamiento es incorporar altas cantidades de plastificante en la formulación como lo describen Alderman and Wolford ("Sustained Release Dosage Form based on Highly Plasticised Cellulose Ether Gels", la Patente de los Estados Unidos No. 4,678,516, 7 de julio de 1987). Los autores sugirieron usar al menos un 30 % en peso de un plastificante en una formulación de matriz extruida.
- 5 Verreck, Six, and colleagues studied solid dispersions of itraconazole (a Class II drug) and HM ("Characterization of Solid Dispersions of Itraconazole and Hydroxypropylmethylcellulose Prepared by Melt Extrusion-Part I", *Int. J. Pharm.* 251 (1-2) 165-174 (2003)). Los resultados iniciales indicaron que se formó una dispersión sólida amorfa de itraconazol en HM. Se usó HME para estudiar mezclas de 40 % de itraconazol y 60 % de HM. Las muestras se produjeron usando una extrusora de doble tornillo corotativa seguida de la molienda liberó el 90 % del itraconazol en 120 min. Las 10 muestras hechas con una mezcla física del fármaco y el polímero liberaron solo el 2 % del itraconazol en el mismo período de tiempo. En un estudio para mejorar la tasa de disolución del itraconazol, el extruido se molió y se disolvió una formulación que comprendía 25 % de itraconazol, 75 % de HM y 80 % del fármaco en 30 minutos. Estos resultados contrastan con la disolución del itraconazol cristalino y vítreo, que tuvo una liberación de fármaco del 0 % y el 5 % 15 después de 30 minutos, respectivamente.
- 10 Rambali *et al.* optimised a HME formulation containing itraconazole, HM, and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD) ("Itraconazole Formulation Studies of the Melt-Extrusion Process with Mixture Design", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29 (6), 641-652 (2003)). Los autores informaron que el itraconazol actuó como plastificante para la masa fundida porque las 20 formulaciones con mayor carga de fármaco tenían un par de torsión menor. Por ejemplo, una formulación con 60 % de HM, 20 % de (HP- $\beta$ -CD) y 20 % de itraconazol tenía un par de torsión del 45 %. Cuando se aumentó el porcentaje 25 de itraconazol al 43 %, con 37 % de HM y 20 % de (HP- $\beta$ -CD), el par de torsión se redujo al 34 %. Para generar estas observaciones se usó una extrusora corotativa de doble tornillo con una matriz en forma de varilla de 3.0 mm.
- 20 EC y HM se pueden combinar en formas de dosificación únicas para administrar productos farmacéuticos activos. Una de estas formas de dosificación usó un tubo exterior EC y un núcleo HM preparado por separado ("Hot-Melt Extruded Ethylcellulose Cylinders Containing a HPMC—Gelucire Core for Sustained Drug Delivery", *J. Controlled Release* 94 (2-3), 273-280 (2004)). La tubería EC se produjo usando HME con una extrusora corotativa de doble tornillo a escala de 25 laboratorio con una matriz anular con un inserto de metal para producir las tuberías. El núcleo se preparó manualmente calentando los componentes hasta que se fundieron, seguido de la homogeneización. El material del núcleo se 30 introdujo manualmente en la tubería. Los autores sugieren que todo el procedimiento podría automatizarse en una operación de producción de HME a gran escala. El objetivo de este estudio fue eliminar el efecto de explosión que a veces se observa en las comprimidos de matriz HM. Se informó que con una carga de fármaco del 5 % de monohidrato de teofilina (solubilidad media, solubilidad acuosa 8.33 g/L), propranolol HCl (soluble en agua, solubilidad acuosa 50 g/L), o hidroclorotiazida (poco soluble, solubilidad en HCl 0.1 N, 0.25 g/L) la solubilidad del fármaco no afectó la tasa 35 de liberación. En cambio, los perfiles de disolución indicaron una liberación de fármacos de orden cero y controlada por erosión para los tres fármacos. Los autores también examinaron el efecto del grado de viscosidad y el tipo de 40 sustitución de HM usado en el núcleo interno. Los autores encontraron que para la misma viscosidad HM, no había diferencias en las tasas de liberación. No obstante, reemplazar HM con metilcelulosa (MC) resultó en tasas de liberación más rápidas.
- 40 Otro estudio de Mehuys *et al.* informaron un aumento en la biodisponibilidad de propranolol HCl cuando se usó un tubo EC con núcleo HM-Gelucire en lugar del núcleo solo ("In Vitro and in Vivo Evaluation of a Matrix-in-Cylinder System for Sustained Drug Delivery," *J. Controlled Release* 96 (2), 261-271 (2004)). Los tubos EC se produjeron con una extrusora de doble tornillo co-rotativo a escala de laboratorio con una matriz anular con inserto metálico para producir los tubos. Los tubos tenían un diámetro interno de 5 mm, un espesor de pared de 1 mm y se cortaron en longitudes de 12 mm. Los materiales del núcleo se calentaron hasta que se fundieron y luego se homogeneizaron. Los núcleos de los tubos se llenaron manualmente con el material de núcleo HM-Gelucire preparado por separado. 50 Los autores informaron que la hidrodinámica, el estrés mecánico y el medio de disolución tuvieron poco efecto sobre las tasas de liberación del fármaco. Los resultados indicaron que la matriz producida con HME en propranolol HCl en cilindro tenía una mejor biodisponibilidad en perros en comparación con la formulación de liberación sostenida de Inderal (Wyeth). Los autores informaron que la biodisponibilidad relativa de la matriz en el sistema cilíndrico fue un ~400 % mejor que la de Inderal, medida por el AUC0-24 medio.
- 55 La Patente de los Estados Unidos No. 6,391,338 (Biovail Inc.) divulga una formulación termofusible que comprende los productos farmacéuticos activos ya sea ibuprofeno o nifedipina dentro de un núcleo de liberación sostenida compuesto principalmente de Eudragit® E100. Las composiciones tienen una cantidad de ibuprofeno o nifedipina disponible para liberación sostenida tras la administración oral desde el entorno gástrico hasta el colon.

Polímeros de liberación controlada: formas de dosificación controladas por membrana

- Las formulaciones de liberación modificada producidas por la presente invención también pueden proporcionarse como formulaciones controladas por membrana. Las formulaciones controladas por membrana de la presente divulgación se pueden preparar preparando un núcleo de liberación rápida, que puede ser líquido, semisólido o sólido, encapsulado por una concha de gelatina, y recubriendo la concha con un recubrimiento funcional. En presencia o ausencia del recubrimiento controlado por membrana, el núcleo, ya sea líquido, semisólido o sólido, se puede formular de manera que controle por sí mismo la tasa de liberación del compuesto farmacéutico desde las minicápsulas. Los detalles de las formas de dosificación controladas por membrana se proporcionan a continuación.
- 5 El compuesto farmacéutico se proporciona en una formulación de múltiples minicápsulas controlada por membrana. El producto farmacéutico activo puede formularse como una entidad líquida, semisólida o sólida para potenciar la solubilidad, la permeabilidad o la tasa de disolución y utilizarse como núcleo de una minicápsula de dos o tres capas que además comprende una concha con o sin una capa reguladora adicional entre ellas para separar los componentes miscibles del núcleo y de la concha. El diámetro de la minicápsula puede oscilar entre 0.5 y aproximadamente 5.0 mm. Se puede pulverizar un compuesto farmacéutico adicional del mismo principio activo o uno o más principios activos diferentes desde una solución o suspensión usando un sistema de recubrimiento en lecho fluidizado o de recubrimiento en bandeja.
- 10 Para controlar la ubicación de liberación de la formulación desde las minicápsulas, se aplican diversos materiales poliméricos de liberación retardada y/o de liberación prolongada como un recubrimiento de membrana a las minicápsulas. Los materiales poliméricos incluyen polímeros tanto solubles en agua como insolubles en agua. Los posibles polímeros solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, 15 metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa o polietilenglicol y/o mezclas de los mismos.
- 20 Los posibles polímeros insolubles en agua incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo) 25 y poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), polí(acrilato de metilo), polí(acrilato de isopropilo), polí(acrilato de isobutilo), polí(acrilato de octadecilo), polí(etileno), polí(etileno) de baja densidad, polí(etileno) de alta densidad, polí(óxido de etileno), polí(tereftalato de etileno), polí(vinil isobutil éter), polí(vinil acetato), polí(cloruro de vinilo) o poliuretano, y/o mezclas de los mismos.
- 25 Los polímeros EUDRAGIT®<sup>TM</sup> (disponibles en Evonik) son sustancias de laca polimérica basadas en acrilatos y/o metacrilatos. Un polímero apropiado que es libremente permeable al ingrediente activo y al agua es EUDRAGIT® RL. 30 Un polímero apropiado que es ligeramente permeable al ingrediente activo y al agua es EUDRAGIT® RS. Otros polímeros apropiados que son ligeramente permeables al ingrediente activo y al agua, y exhiben una permeabilidad dependiente del pH incluyen, pero no se limitan a, EUDRAGIT® L, EUDRAGIT® S y EUDRAGIT® E.
- 35 EUDRAGIT® RL y RS son resinas acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternarios. Los grupos amonio están presentes en forma de sales y dan lugar a la permeabilidad de las películas de laca. EUDRAGIT® RL y RS son libremente permeables (RL) y ligeramente permeables (RS), respectivamente, independientemente del pH. Los polímeros se hinchan en agua y jugos digestivos de forma independiente del pH. En estado hinchado son permeables al agua y a los compuestos activos disueltos.
- 40 EUDRAGIT® L es un polímero aniónico sintetizado a partir de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico. Es insoluble en ácidos y agua pura. Se vuelve soluble en condiciones neutras a débilmente alcalinas. La permeabilidad de EUDRAGIT® L depende del pH. Por encima de un pH de 5.0, el polímero se vuelve cada vez más permeable.
- 45 En diversas realizaciones que comprenden una forma de dosificación controlada por membrana, el material polimérico comprende copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de amonio o mezclas de los mismos. Los copolímeros de ácido metacrílico tales como EUDRAGIT® S y EUDRAGIT® L (Evonik) son apropiados para su uso en las formulaciones de liberación controlada de la presente invención. Estos polímeros son polímeros 50 gastrorresistentes y enterosolubles. Sus películas poliméricas son insolubles en agua pura y ácidos diluidos. Se disuelven a pH más altos, dependiendo de su contenido de ácido carboxílico. EUDRAGIT® S y EUDRAGIT® L se pueden usar como componentes individuales en el recubrimiento de polímero o en combinación en cualquier proporción. Al usar una combinación de polímeros, el material polimérico puede exhibir solubilidad a un pH entre los pH a los que EUDRAGIT® L y EUDRAGIT® S son solubles por separado.
- 55 El recubrimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una proporción principal (es decir, más del 50 % del contenido polimérico total) de al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una proporción menor (es decir, menos del 50 % del contenido polimérico total) de al menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el recubrimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una proporción principal (es decir, más del 50 % del contenido polimérico total) de al menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una proporción menor (es decir, menos del 50 % del contenido polimérico total) de al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.

- Los copolímeros de aminometacrilato se pueden combinar en cualquier proporción deseada y la proporción se puede modificar para modificar la tasa de liberación del fármaco. Por ejemplo, se puede usar una proporción de EUDRAGIT® RS:EUDRAGIT® RL de 90:10. Alternativamente, la proporción de EUDRAGIT® RS:EUDRAGIT® RL puede ser de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 80:20, o de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 90:10, o 5 cualquier proporción intermedia. En tales formulaciones, el polímero menos permeable EUDRAGIT® RS generalmente comprendería la mayor parte del material polimérico con el RL más soluble, cuando se disuelve, lo que permite crear brecha a través de los cuales los solutos pueden ingresar al núcleo y los productos farmacéuticos activos disueltos escapar de manera controlada.
- 10 Los copolímeros de aminometacrilato se pueden combinar con los copolímeros de ácido metacrílico dentro del material polimérico para lograr el retraso deseado en la liberación del fármaco. Se pueden usar proporciones de copolímero de metacrilato de amonio (por ejemplo, EUDRAGIT RS) a copolímero de ácido metacrílico en el intervalo de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 20:80. Los dos tipos de polímeros también se pueden combinar en el mismo material polimérico o proporcionarse como cubiertas separadas que se aplican al núcleo.
- 15 Además de los polímeros EUDRAGIT® discutidos anteriormente, se pueden usar otros polímeros entéricos o dependientes del pH. Tales polímeros pueden incluir grupos ftalato, butirato, succinato y/o melitato. Tales polímeros incluyen, pero no se limitan a, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, hidrogenoftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulosa, acetato ftalato de almidón, acetato ftalato de amilosa, acetato ftalato de polivinilo y butirato ftalato de polivinilo.
- 20 Surelease, una dispersión acuosa de etilcelulosa desarrollada por Colorcon, es una combinación única de polímero formador de película; plastificantes y estabilizantes. Diseñado para aplicaciones de liberación sostenida y emascaramiento del sabor, Surelease® es un sistema de recubrimiento totalmente acuoso y fácil de usar que usa etilcelulosa como polímero controlador de la tasa de liberación. La dispersión proporciona la flexibilidad para ajustar 25 las tasas de liberación del fármaco con perfiles reproducibles que son relativamente insensibles al pH.
- 25 El principal medio de liberación del fármaco es la difusión a través de la membrana de dispersión Surelease y está controlado directamente por el espesor de la película. Aumentar o disminuir la cantidad de Surelease aplicada puede modificar fácilmente la tasa de liberación.
- 30 Con la dispersión Surelease®, los perfiles de liberación de fármacos reproducibles son consistentes desde el desarrollo hasta los procedimientos de ampliación y producción. Puede encontrar más información en el sitio web de Colorcon Inc en [www.Colorcon.com](http://www.Colorcon.com).
- 35 Se puede emplear una variedad de materiales adicionales para permitir un recubrimiento de liberación controlada. Adicionalmente, se puede usar cualquier combinación de Eudragit, Surelease u otros polímeros o materiales.
- 40 La membrana de recubrimiento puede comprender además al menos un excipiente soluble para aumentar la permeabilidad del material polimérico. De manera apropiada, el al menos un excipiente soluble se selecciona entre un polímero soluble, un surfactante, una sal de metal alcalino, un ácido orgánico, un azúcar y un alcohol de azúcar. Tales excipientes solubles incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, cloruro de sodio, surfactantes tales como laurilsulfato de sodio y polisorbatos, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico, azúcares tales como dextrosa, fructosa, glucosa, lactosa y sacarosa, alcoholes de azúcar tales como lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol, goma xantana, dextrinas y maltodextrinas. En algunas realizaciones, se pueden usar polivinilpirrolidona, manitol y/o polietilenglicol como excipientes solubles. El al menos un excipiente soluble se puede usar en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 10 % en peso, basado en el peso seco total del polímero. El procedimiento de recubrimiento se puede llevar a cabo mediante cualquier medio apropiado, por ejemplo, usando un sistema de bandeja perforada tal como el equipo de procesamiento GLATT, ACCELACOTA y/o HICOATER.
- 45 Las modificaciones en las tasas de liberación, tales como crear un retraso o una extensión en la liberación, se pueden lograr de varias maneras. Los mecanismos pueden ser dependientes o independientes del pH local en el intestino y también pueden depender de la actividad enzimática local para lograr el efecto deseado. Se conocen en la técnica ejemplos de formulaciones de liberación modificada y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; y 5,733,566.
- 50 Con las formas farmacéuticas de liberación prolongada modificadas con membrana, una membrana semipermeable puede rodear la formulación que contiene la sustancia activa de interés. Las membranas semipermeables incluyen aquellas que son permeables en mayor o menor medida tanto al agua como al soluto. Esta membrana puede incluir polímeros insolubles en agua y/o solubles en agua, y puede exhibir características de solubilidad dependientes del pH y/o independientes del pH. Los polímeros de estos tipos se describen en detalle a continuación. Generalmente, las 55 características de la membrana polimérica, que pueden estar determinadas, por ejemplo, por la composición de la membrana, determinarán la naturaleza de la liberación de la forma de dosificación.
- A continuación se describe un número de formas de dosificación modificadas apropiadas para su uso. También se puede encontrar una discusión más detallada de tales formas en, por ejemplo, The Handbook of Pharmaceutical

Controlled Release Technology, D. L. Wise (ed.), Marcel Decker, Inc., New York (2000); y también en Treatise on Controlled Drug Delivery: Fundamentals, Optimization, and Applications, A. Kydonieus (ed.), Marcel Decker, Inc., New York, (1992). Los ejemplos de formulaciones de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a, sistemas de membrana modificada, de matriz, osmóticos y de intercambio iónico. Todos estos pueden estar en forma de 5 dosificaciones unitarias o múltiples, como se mencionó anteriormente.

#### Recubrimientos y formulaciones para la administración del colon

La administración oral de fármacos al colon es valiosa en el tratamiento de enfermedades del colon (colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, carcinomas e infecciones), mediante lo cual se puede lograr una alta concentración local y al mismo tiempo minimizar los efectos secundarios que se producen debido a la liberación de fármacos en el GIT superior 10 o Absorción sistémica innecesaria. El colon es rico en tejido linfoide, la captación de antígenos en los mastocitos de la mucosa colónica produce una rápida producción local de anticuerpos y esto ayuda a la administración eficiente de la vacuna (Sarasija, S. and Hota, A., Colon-specific drug delivery systems. *Ind J Pharm Sci*, 62: 1-8, 2000). El colon está atrayendo interés como un sitio donde las moléculas de fármacos mal absorbidas pueden tener una biodisponibilidad 15 mejorada. Se reconoce que esta región del colon tiene un ambiente algo menos hostil con menos diversidad e intensidad de actividad que el estómago y el intestino delgado. Adicionalmente, el colon tiene un tiempo de retención más prolongado y parece muy sensible a los agentes que potencien la absorción de fármacos que se absorben mal. Además de retardar o apuntar a las formas de dosificación, una administración confiable de fármacos en el colon 20 también podría ser una posición inicial importante para la absorción colónica de fármacos peptídicos completamente activos, no digeridos, sin cambios y aplicados por vía oral. Como el intestino grueso está relativamente libre de peptidasas, estos sistemas de administración especiales tendrán buenas posibilidades de absorber suficientemente el fármaco después de la aplicación peroral. El método más simple para dirigir fármacos al colon es obtener velocidades de liberación más lentas o períodos de liberación más prolongados mediante la aplicación de capas más gruesas de recubrimientos entéricos convencionales o matrices de liberación extremadamente lenta.

Las diversas estrategias para dirigir los fármacos administrados por vía oral al colon incluyen el enlace covalente de 25 un fármaco con un portador, el recubrimiento con polímeros sensibles al pH, la formulación de sistemas de liberación programada, la explotación de portadores que son degradados específicamente por las bacterias del colon, sistemas bioadhesivos y sistemas de administración controlada osmóticamente de fármacos. Se han desarrollado diversos profármacos (sulfasalazina, ipsalazina, balsalazina y olsalazina) cuyo objetivo es administrar ácido 5-amino salicílico (5-ASA) para la quimioterapia localizada de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). Se han investigado polímeros 30 microbianamente degradables, especialmente polímeros azoicos reticulados, para su uso en la dirección de fármacos al colon. Ciertos polisacáridos vegetales, tales como la amilosa, la inulina, la pectina y la goma guar, no se ven afectados en presencia de enzimas gastrointestinales y allanan el camino para la formulación de sistemas de administración de fármacos dirigidos al colon. El concepto de usar el pH como regulador para liberar un fármaco en el colon 35 se basa en las condiciones del pH que varían continuamente a lo largo del tracto gastrointestinal. Se han desarrollado sistemas de administración de fármacos dependientes del tiempo que se basan en el principio de evitar la liberación del fármaco hasta 3 o 4 horas después de salir del estómago. También se han aprovechado polímeros sensibles a redox y sistemas bioadhesivos para administrar los fármacos en el colon.

Los sistemas dependientes del pH aprovechan la opinión generalmente aceptada de que el pH del GIT humano 40 aumenta progresivamente desde el estómago (pH 1-2 que aumenta a 4 durante la digestión), el intestino delgado (pH 6-7) en el lugar de la digestión y aumenta a 7-8 en el ileon distal. El recubrimiento de polímeros sensibles al pH de los comprimidos, cápsulas o pellas proporciona una liberación retardada y protege el fármaco activo del líquido gástrico. Los polímeros usados para el colon, sin embargo, deberían poder resistir los valores de pH más bajos del estómago y de la parte proximal del intestino delgado y también deberían poder desintegrarse al pH neutro o ligeramente alcalino 45 del ileon terminal y preferiblemente a la unión ileocecal.

El tiempo de residencia GI de las formas de dosificación es otro parámetro importante para los sistemas de 50 administración de fármacos dirigidos al colon dependientes del pH, que está influenciado por muchos factores fisiológicos y de otro tipo; sin embargo, existen algunos valores de residencia de GI generalmente aceptados para diversas partes del GIT. Los polímeros de recubrimiento dependientes del pH más usados son copolímeros de ácido metacrílico, comúnmente conocidos como Eudragit® S (marca registrada de Evonik AG, Darmstadt, Alemania), más específicamente Eudragit® L y Eudragit® S. Eudragit® L100 y S 100 son copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. La proporción de grupos carboxilo a éster es aproximadamente 1:1 en Eudragit® L100 y 1:2 en Eudragit® S 100. Los polímeros forman sales y se disuelven por encima de pH 5,5 y se dispersan en agua para formar látex y de este modo evitar el uso de disolventes orgánicos en el procedimiento de recubrimiento. Eudragit® L30D-55 55 es una dispersión acuosa lista para usar de Eudragit® L100-55. La solubilidad en agua de Eudragit® S depende de la proporción entre los grupos carboxilo libres y los grupos esterificados. El factor crítico que influye en el rendimiento de estos polímeros es el valor de pH al que se produce la disolución. Los polímeros con grupos de ácido ftálico ionizables se disuelven mucho más rápido y a un pH más bajo que aquellos con grupos de ácido acrílico o metacrílico. La presencia de plastificante (81) y la naturaleza de la sal (82, 83) en el medio de disolución también influyen en la 60 tasa de disolución de Eudragit®. Además, la permeabilidad de la película formada puede depender del tipo de disolvente usado para disolver Eudragit® (Dressman, J.B., Amidon, C., Reppas, C. and Shah, V.P., Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms, *Pharm Res*, 15: 11-22, 1998).

Los polisacáridos, el polímero de los monosacáridos, conservan su integridad porque son resistentes a la acción digestiva de las enzimas gastrointestinales. Se supone que las matrices de polisacáridos permanecen intactas en el entorno fisiológico del estómago y el intestino delgado, pero una vez que llegan al colon, las polisacáridas bacterianas actúan sobre ellas y provocan la degradación de las matrices. Esta familia de polímeros naturales tiene un atractivo para el área de la administración de fármacos, ya que está compuesta de polímeros con una gran cantidad de grupos que se pueden derivar, una amplia gama de pesos moleculares, composiciones químicas variables y, en su mayor parte, una baja toxicidad y biodegradabilidad, pero una alta estabilidad. La propiedad más favorable de estos materiales es que ya están aprobados como excipientes farmacéuticos. Se ha investigado un gran número de polisacáridos tal como la amilosa, la goma guar, la pectina, el quitosano, la inulina, las ciclodextrinas, el sulfato de condroitina, los dextranos y la goma de algarroba para su uso en sistemas de administración de fármacos dirigidos al colon. El hecho más importante en el desarrollo de derivados de polisacáridos para la administración de fármacos dirigidos al colon es la selección de un polisacárido biodegradable apropiado. Como estos polisacáridos suelen ser solubles en agua, deben hacerse insolubles en agua mediante reticulación o derivación hidrofóbica.

La goma guar es de naturaleza hidrofílica y se hincha en agua fría formando dispersiones o soles coloidales viscosos.

15 Esta propiedad gelificante retarda la liberación del fármaco desde la forma de dosificación y también es susceptible a la degradación en el entorno colónico. Se incubaron heces homogeneizadas y diluidas de origen humano con goma guar para investigar la degradación del polisacárido por la microflora intestinal. Produjo una rápida disminución de la viscosidad y una caída del pH, mientras que no se observaron tales resultados cuando se incubó con homogeneizados fecales esterilizados en autoclave. La goma guar se entrecruzó con cantidades cada vez mayores de trimetafosfato trisódico para reducir sus propiedades de hinchamiento para su uso como vehículo en formulaciones de administración oral. Como resultado del procedimiento de reticulación, la goma guar perdió su naturaleza no iónica y quedó cargada negativamente. Esto se demostró mediante estudios de adsorción de azul de metileno y estudios de hinchamiento en soluciones de cloruro de sodio con concentraciones crecientes en las que la red de hidrogeles colapsaba (Gliko-Kabir, I., Yagen, B., Penhasi, A. and Rubinstein, A., Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery. I. Preparation and physicochemical characterization. *J Control Rel*, 63: 121-127, 2000). Se analizaron los productos de goma guar reticulados para comprobar la eficacia como portador de fármacos específicos del colon y se encontró que el producto reticulado con 0.1 equivalentes de trimetafosfato trisódico fue capaz de evitar la liberación del 80 % de su carga de hidrocortisona durante al menos 6 h en PBS (pH 6.4). Cuando se agregó una mezcla de galactosidasa y mananasa o derivados de las mismas a la solución reguladora, se observó una liberación potenciada. Los estudios de degradación *in vivo* en el ciego de rata mostraron que a pesar de la modificación química de la goma guar, ésta conservaba sus propiedades de degradación de enzimas de manera dependiente de la concentración del reticulante. Se ha investigado una nueva formulación en comprimidos para administración oral que usa goma guar como portador e indometacina como fármaco modelo para la administración de fármacos dirigidos al colon mediante métodos *in vitro*. Los estudios de liberación del fármaco en condiciones que simulan el tránsito gastrointestinal han demostrado que la goma guar evita que el fármaco se libere completamente en el entorno fisiológico del estómago y el intestino delgado. Los estudios en PBS con pH 6,8 que contienen contenido cecal de rata han demostrado la susceptibilidad de la goma guar a la acción de la enzima bacteriana del colon con la consiguiente liberación del fármaco (Rama Prasad, Y.V., Krishnaiah, Y.S.R. and Satyanarayana, S., In vitro evaluation of guar gum as a carrier for colon-specific drug delivery. *J Control Rel*, 51: 281-287, 1998).

40 La administración de fármacos específica al colon puede ser posible mediante la aplicación de películas de amilosa secas a formulaciones farmacéuticas. La amilosa, una de las fracciones principales del almidón, posee la capacidad de formar películas mediante gelificación, cuando se prepara en condiciones apropiadas. La microestructura de la película es potencialmente resistente a la acción de la *e*-amilasa pancreática, pero es digerida por las amilasas de la microflora colónica. Sin embargo, en condiciones gastrointestinales simuladas, los recubrimientos hechos únicamente de amilosa se volverán porosos y permitirán la liberación del fármaco. La incorporación de polímeros insolubles en la película de amilosa, para controlar el hinchamiento de la amilosa, proporciona una solución a este problema. Se evaluó una gama de copolímeros a base de celulosa y acrilato, de los cuales se encontró que una etilcelulosa disponible comercialmente (Ethocel) controlaba el hinchamiento de manera más eficaz. La disolución *in vitro* de diversas pellas recubiertas en condiciones gástricas y de intestino delgado simuladas, usando pepsina y pancreatina disponibles comercialmente, se determinó y demostró la resistencia de la cubierta de amilosa-Ethocel (1:4) a tales condiciones durante un período de 12 h (Milojevic, S., Newton, J.M., Cummings, J.H., Gibson, G.R., Botham, R.L., Ring, S.C., Stockham, M. and Allwood, M.C., Amylose as a coating for drug delivery the colon: Preparation and *in vitro* evaluation using 5-aminoosalicylic acid pellets. *J Control Rel*, 38: 75-84, 1996). Un estudio adicional demostró que las pellas recubiertas presentaban tasas de liberación de fármaco reproducibles que no se vieron afectadas por el pH y las enzimas del tracto gastrointestinal superior ni tampoco por el almacenamiento a largo plazo. La liberación del fármaco se modificó variando parámetros tales como la proporción de amilosa a etilcelulosa en la película y el espesor de la cubierta. El modelado de los datos resultantes encontró que la proporción era más importante que el espesor de la cubierta para controlar la liberación del fármaco, independientemente del disolvente usado para el recubrimiento. Las formulaciones que comprenden 1 parte de amilosa y 1 parte de etilcelulosa de espesor de cubierta, 15 % de TWG, resistieron con éxito la liberación de ácido 5-aminoosalicílico en el tracto gastrointestinal superior pero dieron un inicio de liberación relativamente rápido en condiciones colónicas simuladas. Tales sistemas de base orgánica ofrecen un medio práctico para administrar fármacos al colon, particularmente aquellos que son sensibles al agua y/o termolábiles (Siew et al., *AAPS Pharm Sci Tech*: 2000; 1 (3) article 22).

El quitosano es un polisacárido poliacatiónico de alto peso molecular derivado de la quitina natural mediante desacetilación alcalina. Químicamente, es una poli (N-glucosamina). El quitosano tiene propiedades biológicas favorables tales como la no toxicidad, la biocompatibilidad y la biodegradabilidad. Al igual que otros polisacáridos, también sufre degradación por la acción de la microflora del colon y, por tanto, es candidato para la administración de fármacos dirigidos al colon. Tozaki et al. (Tozaki, H., Odoriba, T., Okada, N., Fujita, T., Terabe, A., Suzuki, T., Okabe, S., Murnishi, S. and Yamamoto, A., Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of TNBS-induced colitis in rats. *J Control Rel.* 82, 51-61, 2002) desarrolló la administración de insulina específica en el colon con cápsulas de quitosano. Se llevaron a cabo experimentos de liberación de fármacos *in vitro* a partir de cápsulas de quitosano que contenían 5 (6) - carboxifluoresceína (CF) mediante el método de cesta giratoria con ligeras modificaciones. La absorción intestinal de insulina se evaluó midiendo los niveles plasmáticos de insulina y sus efectos hipoglucemiantes después de la administración oral de cápsulas de quitosano que contienen insulina y aditivos. Se observó poca liberación de CF de las cápsulas en un jugo gástrico artificial (pH 1) o en un jugo intestinal artificial (pH 7). Sin embargo, la liberación de CF aumentó notablemente en presencia de contenido cecal de rata. Este grupo evaluó más a fondo la administración de insulina específica del colon usando cápsulas de quitosano. Se descubrió que estas eran estables en el estómago y el intestino delgado, pero los degradaban los microorganismos en el contenido cecal de rata al ingresar al colon, lo que demuestra su utilidad como portadores para la administración de fármacos peptídicos y no peptídicos dirigidos al colon.

Lorenzo-Lamosa et al. (Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery. *J Control Rel.* 52: 109-118, 1998) prepararon y demostraron la eficacia de un sistema que combina biodegradabilidad específica y comportamiento de liberación dependiente del pH. El sistema consta de micronúcleos de quitosano atrapados dentro de microesferas acrílicas que contienen diclofenaco sódico como fármaco modelo. El fármaco quedó atrapado eficientemente dentro de los micronúcleos de quitosano mediante secado por aspersión y luego se microencapsuló en Eudragit L-100 y Eudragit S-100 usando un método de evaporación de disolvente de aceite en aceite. La liberación del fármaco desde el sistema multidepósito de quitosano se ajustó cambiando el peso molecular del quitosano o el tipo de sal de quitosano. Adicionalmente, al recubrir los micronúcleos de quitosano con Eudragit, se lograron perfiles de liberación perfectos dependientes del pH.

Además de los polímeros y plastificantes de extrusión en estado fundido citados anteriormente, la presente invención también incluye agentes gelificantes tales como gelatina, alginato, pectina, etc., que son fácilmente solubles en agua y se mezclan homogéneamente con el fármaco, el polímero fundible y/u otros excipientes, incluidos los plastificantes. Se espera que las miniesferas homogéneas producidas de este modo demuestren tasas de desintegración potenciadas y posiblemente una disolución más rápida del fármaco en el estómago, el intestino delgado y el colon.

#### Ejemplos

##### Ejemplo comparativo 1: Esfera sin fisura extruida en fusión de nimodipino monocapa

35 Se puede mezclar una cantidad de nimodipino suficiente para proporcionar una cantidad eficaz de la formulación con una mezcla de Eudragit® RS y RL. La relación en peso de nimodipino:polímero Eudragit® puede variar desde aproximadamente 5:95 % en peso hasta 50:50 % en peso. La relación en peso de Eudragit® RS: Eudragit® RL puede variar desde aproximadamente 0:100 % en peso hasta 100:0 % en peso. Luego la mezcla sólida se puede colocar en una tolva de la extrusora u otro mezclador. La mezcla sólida se pasa a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 160 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de la zona de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión o el ablandamiento de los polímeros RS o RL. Toda la boquilla puede estar sometida a una frecuencia de vibración apropiada. Al salir de la boquilla, el extruido esférico sólido (Eudragit/Nimodipino) se puede enfriar en aire o en un líquido refrigerante, tal como aceite mineral.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Nimodipino	5-50
Eudragit® RS PO	0-95
Eudragit® RL PO	0-95

45

##### Ejemplo comparativo 2: combinación de dos capas de diurético proximal (IR) y diurético distal (SR)

Se mezcló una cantidad apropiada de hidroclorotiazida con gelucire 44/01 y Labrasol y se calentó a 65 °C. La solución resultante puede entonces colocarse en una extrusora para su posterior mezcla o extrusión a la boquilla de extrusión a una tasa y temperatura apropiadas. El extruido pasa a través de la entrada de la boquilla interior. A través de una entrada de boquilla exterior se introduce una mezcla fundida (70 °C) de gelatina, acetazolamida y sorbitol. Toda la

boquilla puede estar sometida a una frecuencia de vibración apropiada. Las minicápsulas de dos capas resultantes se liberan en un líquido refrigerante para que fragüen. Una vez fraguadas, las minicápsulas se centrifugan con una fuerza apropiada para eliminar cualquier residuo de aceite refrigerante.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Hidroclorotiazida	2-50
Gelucire 44/01	25-50
Labrasol	25-50
Composición de la concha	
Gelatina	0-90
Acetazolamida	0-50
Sorbitol	0-10

5

**Ejemplo comparativo 3: Esfera extruida fundida de liberación sostenida de teofilina monocapa**

Se alimenta una cantidad adecuada de teofilina, Acryl-EZE, Carbopol 974P, Metocel K4M y ácido fumárico a una tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada de la boquilla. Luego, la mezcla sólida se puede hacer pasar a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión de los polímeros, después de lo cual sale de la boquilla vibratoria.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Teofilina	10-50
Acryl-EZE	30-80
Citrato de trietilo	0-20
Carbopol 974P	0-10
Metocel K4M	0-5
Ácido fumárico	0-5

15 Ejemplo comparativo 4: Esfera extruida fundida en fusión de liberación sostenida de teofilina monocapa

Se mezcla una cantidad adecuada de teofilina y carragenano y se alimenta en una tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo transportador de tornillo simple o doble que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada de la boquilla exterior. Luego, la mezcla sólida se puede hacer pasar a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión de los polímeros, después de lo cual sale de la boquilla vibratoria.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Teofilina	0-60

Carragenano	0-60
-------------	------

## Ejemplo comparativo 5: Esfera extruida fundida en fusión de liberación sostenida de teofilina monocapa

- Se mezcla una cantidad adecuada de teofilina, quitosano, gelatina y sorbitol y se alimenta en una tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo transportador de tornillo simple o doble que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada de la boquilla exterior. Luego, la mezcla sólida se puede hacer pasar a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de manera que se produzca la fusión del quitosano y la gelatina, después de lo cual sale la boquilla vibratoria.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Teofilina	0-60
Quitosano	0-60
Gelatina	0-50
Sorbitol	0-20

10

## Ejemplo comparativo 6: extruido de heparina (SR) de dos capas en concha de gelatina (con mucoadhesivo)

- Se mezcla una cantidad adecuada de heparina, Witepsol H-15, Miglyol y lecitina y se calienta a ~70 °C y se alimenta a través de una extrusora para salir a través de la entrada de la boquilla interior de una boquilla dicéntrica. A través de una entrada de boquilla exterior se introduce una mezcla fundida (~70 °C) de gelatina, quitosano y sorbitol. Toda la boquilla puede estar sometida a una frecuencia de vibración apropiada. Las minicápsulas de dos capas resultantes se liberan en un líquido refrigerante para que fragüen. Una vez fraguadas, las minicápsulas se centrifugan con una fuerza apropiada para eliminar cualquier residuo de aceite refrigerante.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Heparina	25-50
Witepsol H-15	25-50
Miglyol	0-20
Lecitina	0-20
Composición de la concha	
Quitosano	0-90
Gelatina	0-50
Sorbitol	0-20

## Ejemplo comparativo 7: extruido de carvediol de dos capas (SR en el núcleo)/extruido de carvediol (SR en la concha)

- 20 Se mezcla una cantidad adecuada de Carvediol, Witepsol H-15, Gelucire 44/01 y se calienta a 70 °C y se alimenta a través de una extrusora para salir a través de la entrada de la boquilla interior de una boquilla dicéntrica. Se coloca una cantidad apropiada de Eudragit RL y RS, gelatina, carvediol (micronizado) y monoesterato de glicerol en una mezcladora y se agita durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla sólida puede entonces colocarse en una segunda tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada exterior de la boquilla. La mezcla sólida puede entonces pasarse a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión del Eudragit.

Al salir de la boquilla vibratoria, el extruido aplica una cubierta uniforme al extruido no sólido que pasa a través de la boquilla interior.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Carvediol	5-25
Witepsol H-15	25-50
Gelucire	0-20
Composición de la concha	
Carvediol	0-30
Eudragit® PL PO	0-90
Eudragit® PS PO	0-90
Gelatina	0-90
Monoestearato de glicerol	0-20

5 Ejemplo comparativo 8 - Extruido de hidralazina de dos capas (SR en el núcleo)/extruido de carvediol (SR en la concha)

Se mezcla una cantidad adecuada de hidralazina, Witepsol H-15, Miglyol y lecitina y se calienta a 70 °C y se alimenta a través de una extrusora para salir a través de la entrada de la boquilla interior de una boquilla dicéntrica. Se coloca una cantidad apropiada de Eudragit RL y RS, gelatina, carvediol (micronizado) y monoesterato de glicerol en una mezcladora y se agita durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla sólida puede entonces colocarse en una

10 segunda tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada exterior de la boquilla. La mezcla sólida puede entonces pasarse a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión del Eudragit®.

15 Al salir de la boquilla vibratoria, el extruido aplica una cubierta uniforme al extruido no sólido que pasa a través de la boquilla interior.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Hidralazina	5-25
Witepsol H-15	25-50
Gelucire 44/01	0-20
Composición de la concha	
Carvediol	0-30
Eudragit® PL PO	0-90
Eudragit® PS PO	0-90
Gelatina	0-90
Monoestearato de glicerol	0-20

Ejemplo comparativo 9 Ácido nucleico de dos capas (SR en núcleo) en concha extruida (con mucoadhesivo)

- Se mezcla una cantidad adecuada de un ácido nucleico, Witepsol H-15, Miglyol y lecitina y se calienta a 70 °C y se alimenta a través de una extrusora para salir a través de la entrada de la boquilla interna de una boquilla dicéntrica. Se coloca una cantidad apropiada de Eudragit® RL y RS, amilosa y monoesterato de glicerol en un mezclador y se agita durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla sólida puede entonces colocarse en una segunda tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada exterior de la boquilla. La mezcla sólida puede entonces pasarse a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión del Eudragit. Al salir de la boquilla vibratoria, el extruido aplica una cubierta uniforme al extruido no sólido que pasa a través de la boquilla interior.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Ácido nucleico	25-50
Witepsol H-15	25-50
Miglyol	0-20
Lecitina	0-20
Composición de la concha	
Amilosa	0-60
Eudragit® PL PO	0-50
Eudragit® PS PO	0-50
Monoestearato de glicerol	0-20

Ejemplo comparativo 10: Esfera de felodipino extruida en fusión monocapa

- Se alimenta una mezcla adecuada de felodipino, Eudragit E, Eudragit NE, gelatina y sorbitol a través de una extrusora, que se calienta a una temperatura apropiada para fundir los polímeros de Eudragit. Luego, la mezcla fundida se alimenta a través de una entrada de boquilla que puede estar sujeta a una frecuencia de vibración apropiada. Las minicápsulas monocapa resultantes se liberan en un líquido refrigerante para que fragüen. Una vez fraguadas, las minicápsulas se centrifugan con una fuerza apropiada para eliminar cualquier residuo de aceite refrigerante.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Felodipino	10-50
Eudragit® E	25-50
Eudragit® NE	25-50
Gelatina	0-50
Sorbitol	0-10

Ejemplo comparativo 11: Esfera de felodipino extruida en fusión monocapa

- Se introduce una cantidad adecuada de Felodipino, Eudragit E y Eudragit NE en una tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada de la boquilla. Luego, la mezcla sólida se puede hacer pasar a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión de los polímeros, después de lo cual sale de la boquilla vibratoria.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Felodipino	10-50
Eudragit® E	25-50
Eudragit® NE	25-50

## Ejemplo comparativo 12: Esfera de liberación sostenida de indometacina monocapa

Se introduce una cantidad adecuada de indometacina, Eudragit RD100, Pluronic F68 y citrato de trietilo en una tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada de la boquilla. Luego, la mezcla sólida se puede hacer pasar a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión de los polímeros, después de lo cual sale de la matriz y está expuesto a una herramienta de corte, cuya rotación dicta el tamaño de la partícula extruida en estado fundido.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Indometacina	10-50
Eudragit® RD 100	25-80
Pluronic F68	0-10
Citrato de trietilo	0-20

## Ejemplo comparativo 13: Esfera de liberación sostenida de ibuprofeno monocapa

Se introduce una cantidad adecuada de ibuprofeno, Eudragit RD100 y PVP en una tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada de la boquilla. Luego, la mezcla sólida se puede hacer pasar a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión de los polímeros, después de lo cual sale de la matriz y está expuesto a una herramienta de corte, cuya rotación dicta el tamaño de la partícula extruida en estado fundido.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Ibuprofeno	10-50
Eudragit® RD 100	25-80
PVP	0-30

## Ejemplo 14: Esfera de liberación sostenida de Diltiazem monocapa

Se alimenta una cantidad adecuada de Diltiazem HCL, Eudragit RS PO y citrato de trietilo a una tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada de la boquilla. Luego, la mezcla sólida se puede hacer pasar a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura

de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión de Eudragit RS PO. Antes de salir de la matriz y mientras el extruido de Diltiazem/Eudragit/Citrato de trietilo permanece en estado fundido, la gelatina fundida se alimenta a través de una entrada adicional de la extrusora alimentada y mezclada, tras lo cual sale de la boquilla vibratoria.

5

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Diltiazem HCl	10-50
Eudragit® RS PO	25-80
Citrato de trietilo	0-20

#### Ejemplo comparativo 15: Producto de ácido nicotínico colónico de liberación sostenida de dos capas

Se mezcla una cantidad adecuada de ácido nicotínico, Witepsol H-15, Miglyol y lecitina y se calienta a 70 °C y se alimenta a través de una extrusora para salir a través de la entrada de la boquilla interior de una boquilla dicéntrica.

- 10 Se coloca una cantidad apropiada de Eudragit RL y RS, amilosa y monoesterato de glicerol en un mezclador y se agita durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla sólida puede entonces colocarse en una segunda tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada exterior de la boquilla. La mezcla sólida puede entonces pasarse a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión del Eudragit. Al salir de la boquilla vibratoria, el extruido aplica una cubierta uniforme al extruido no sólido que pasa a través de la boquilla interior.
- 15

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Ácido nicotínico	25-50
Witepsol H-15	25-50
Miglyol	0-20
Lecitina	0-20
Composición de la concha	
Amilosa	0-60
Eudragit® PL PO	0-50
Eudragit® PS PO	0-50
Monoestearato de glicerol	0-20

20 Ejemplo comparativo 16: Cápsula extruida fundida de liberación sostenida de citrato de fentanilo de dos capas

Se mezcló una cantidad apropiada de citrato de fentanilo con gelucire 44/01, Labrasol y N-metilpirolidina y se calentó a 65 °C. La solución resultante puede entonces colocarse en una extrusora para su posterior mezcla o extrusión a la boquilla de extrusión a una tasa y temperatura apropiadas. El extruido pasa a través de la entrada de la boquilla interior. Se coloca una cantidad apropiada de Eudragit® RS y RL (proporción variable), gelatina y PVP en una mezcladora y se agita durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla sólida puede entonces colocarse en una segunda tolva de la extrusora. La extrusora que se va a usar puede tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de la entrada exterior de la boquilla. Luego, la mezcla sólida se puede hacer pasar a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado

- 25

por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión de Eudragit®. Al salir de la boquilla vibratoria, el extruido aplica una cubierta uniforme al extruido no sólido que pasa a través de la boquilla interior.

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Citrato de fentanilo	5-10
Labrasol	30-50
Gelucire 44/01	25-50
N-metilpirolidina (NMP)	0-12.5
Composición de la concha	
Eudragit® RS PO	0-90
Eudragit® RL PO	0-90
Gelatina	0-90
PVP	0-20

5 Ejemplo comparativo 17: extruido de zolpidem de dos capas (SR en el núcleo)/extruido de zolpidem (IR en la concha)

Se mezcla una cantidad adecuada de Zolidem, Metolose® SM y PVP y se calienta a ~130 °C y se alimenta a través de una extrusora para salir a través de la entrada de la boquilla interior de una boquilla dicéntrica. Se alimenta una cantidad adecuada de Zolpide, Metolose® SR 90SH y monoestearato de glicerol, carvediol (micronizado) y monoestearato de glicerol a través de una extrusora para salir a través de la entrada de la boquilla exterior de una boquilla dicéntrica. Las dos extrusoras pueden tener un mecanismo de transporte de sólidos de doble tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta la boquilla de extrusión, a través de las entradas de la boquilla interior y exterior. Luego, la mezcla sólida se puede hacer pasar a través de la extrusora caliente a un intervalo de temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 150 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produzca la fusión de Metolose®.

10 Al salir de la boquilla vibratoria, el extruido en capas se forma mediante corte.

15

Ingredientes	% p/p
Composición del núcleo	
Zolpidem	5-25
Metolose® SM	25-50
PVP	0-20
Composición de la concha	
Zolpidem	0-30
Metolose® SR 90SH	0-90
Monoestearato de glicerol	0-20

La invención no se limita a las realizaciones descritas anteriormente, que pueden variar en detalle.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de extrusión en estado fundido que tiene etapas de alimentación, fusión, mezcla, homogeneización y enfriamiento y que comprende los pasos de: extruir un material fundido que es fluido cuando se calienta, en el que el material fundido que es fluido contiene un producto farmacéutico junto con uno o más no-compuestos terapéuticos; y hacer pasar el extruido fundido formado de este modo a través de una boquilla para darle forma al material extruido fundido en una pluralidad de minicápsulas de forma sustancialmente uniforme, teniendo la boquilla una única salida, caracterizado porque el agente gelificante soluble en agua de un depósito (60) fundido se calienta y bombea dentro del material extruido fundido en la etapa de enfriamiento antes de la descarga del material extruido fundido en la boquilla de manera que los componentes gelificantes y no gelificantes de la mezcla resultante se mezclen entre sí; porque se aplica una fuerza vibratoria a la boquilla cuando el material extruido fundido pasa a través de la boquilla; y porque el procedimiento comprende además refrigerar las minicápsulas en un gas refrigerante o un líquido refrigerante, opcionalmente en el que el procedimiento comprende además preparar una formulación diseñada para administración oral mediante la inclusión de múltiples minicápsulas en una cápsula de gelatina dura o en una bolsita.
- 5 15 2. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior en el que el agente gelificante es gelatina.
3. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior que tiene una característica seleccionada entre (a), (b) y (c):
- (a) el material que fluye cuando se calienta incluye un agente inmunomodulador, por ejemplo un adyuvante de vacuna, un alérgeno, una entidad antialergénica o un inductor de tolerancia oral;
- 10 20 20 (b) el material que fluye cuando se calienta comprende un polímero fundible con una temperatura de fusión que es compatible con la sensibilidad al calor del compuesto farmacéutico;
- (c) el material que fluye cuando se calienta contiene como el uno o más compuestos no terapéuticos un compuesto seleccionado entre un agente potenciador de la solubilidad y un potenciador de la permeabilidad.
- 25 30 35 40 45 50 4. Un procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el material que fluye cuando se calienta comprende un producto biofarmacéutico.
5. Un procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el material que fluye cuando se calienta comprende un antígeno o un fármaco peptídico, y las minicápsulas dirigen el antígeno o, según sea el caso, el fármaco peptídico al colon, por ejemplo aplicando a las minicápsulas un recubrimiento de polímero sensible al pH que es capaz de resistir los valores de pH del estómago y de la parte proximal del intestino delgado y también capaz de desintegrarse al pH del ileón terminal.
6. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que el procedimiento de extrusión por fusión en caliente se lleva a cabo a un intervalo de temperatura operativa en el intervalo de 35 grados Celsius a 160 grados Celsius.
7. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior en el que el material extruido fundido pasa a través de la boquilla que tiene una única salida para formar bajo gravedad un flujo de gotas consecutivas que se enfrián en un líquido.
8. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior en el que las minicápsulas están adaptadas para la administración oral del fármaco al colon.
9. Un procedimiento de la reivindicación 8, en el que, para controlar la ubicación de liberación de las minicápsulas, se aplica un material polimérico de liberación retardada y/o liberación prolongada como un recubrimiento de membrana a las minicápsulas.
10. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que el agente gelificante se incluye con otros materiales de liberación controlada extruibles en estado fundido.
11. Un procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el agente gelificante se incluye sin otros materiales de liberación controlada extruibles en estado fundido.
12. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que la extrusión por fusión en caliente se realiza empleando una alimentación líquida que comprende un polímero extruible y un compuesto terapéutico.
13. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que los compuestos no terapéuticos incluyen un polí(étilenglicol) o un excipiente a base de cera, grasa o lípido como un polímero extruible en estado fundido.
14. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior en el que los compuestos no terapéuticos incluyen un surfactante.
15. Un procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el procedimiento incorpora nanopartículas lipídicas para potenciar la absorción de entidades hidrofílicas y lipofílicas.

16. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que las minicápsulas tienen un diámetro de 0.5 mm a 5.0 mm, y en el que las minicápsulas se proporcionan en forma de una formulación de múltiples minicápsulas controlada por membrana.
- 5 17. Un procedimiento de cualquier reivindicación anterior que comprende además recubrir las minicápsulas, opcionalmente en el que se aplica un material polimérico de liberación retardada y/o liberación prolongada como un recubrimiento de membrana a las minicápsulas, por ejemplo un polímero soluble en agua seleccionado opcionalmente de alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa o polietilenglicol, y mezclas de los mismos o un polímero insoluble en agua seleccionado opcionalmente entre etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo) y poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli (éter vinilisobutílico), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), o poliuretano, y mezclas de los mismos, en particular resinas acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternarios y que son libremente permeables o ligeramente permeables, además particularmente un polímero aniónico sintetizado a partir de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico que es insoluble en ácidos y agua pura y se vuelve soluble en condiciones neutras a débilmente alcalinas, el polímero se vuelve cada vez más permeable por encima de pH 5.0.
- 10 18. Un procedimiento de la reivindicación 17, en el que el recubrimiento aplicado a las minicápsulas es una membrana de recubrimiento, comprendiendo el recubrimiento el material polimérico y al menos un excipiente soluble seleccionado entre un polímero soluble, un surfactante, una sal de metal alcalino, un ácido orgánico, un azúcar y un alcohol de azúcar.
- 15 19. Un procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que las minicápsulas están en la forma de una formulación controlada por membrana de minicápsulas múltiples y se pulveriza un compuesto farmacéutico adicional del mismo activo o uno o más activos diferentes sobre las minicápsulas a partir de una solución o suspensión usando un recubridor de lecho fluidizado o un sistema de recubrimiento en bandeja.
- 20 20. Un aparato de extrusión para extruir un extruido fundido que comprende una extrusora (1) que tiene una boquilla (10) que tiene una única salida, un vibrador (15) para aplicar energía de vibración a la boquilla para permitir la formación de gotas cuando el extruido pasa a través de la boquilla, una tolva (2) dosificadora a través de la cual se introducen los ingredientes y dicha tolva dirige la mezcla que se va a extruir al tornillo (3) extrusor en una carcasa (4), teniendo el tornillo una sección (5) de alimentación, una sección (6) de fusión, una sección (7) de mezcla, una sección (8) de homogeneización, una sección (9) de enfriamiento en una carcasa antes de la boquilla (10), teniendo el aparato un depósito (60) fundido y estando adaptado para material del depósito (60) fundido para ser calentado y bombeado dentro del extruido fundido en la sección de enfriamiento del sistema extrusor antes de descargarlo en la boquilla (10), comprendiendo además el aparato un medio de enfriamiento para enfriar el material que sale de la boquilla (10).
- 25 21. El uso de un aparato de la reivindicación 20 para fabricar una minicápsula, en el que el extruido incluye un agente gelficante soluble en agua, por ejemplo, gelatina, en el que además el uso incluye las características específicas enumeradas en la reivindicación 1, opcionalmente en el que el uso incluye además la(s) característica(s) específica(s) enumeradas en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 20 y o en cualquier combinación de las mismas permitida por dependencia.
- 30
- 35
- 40

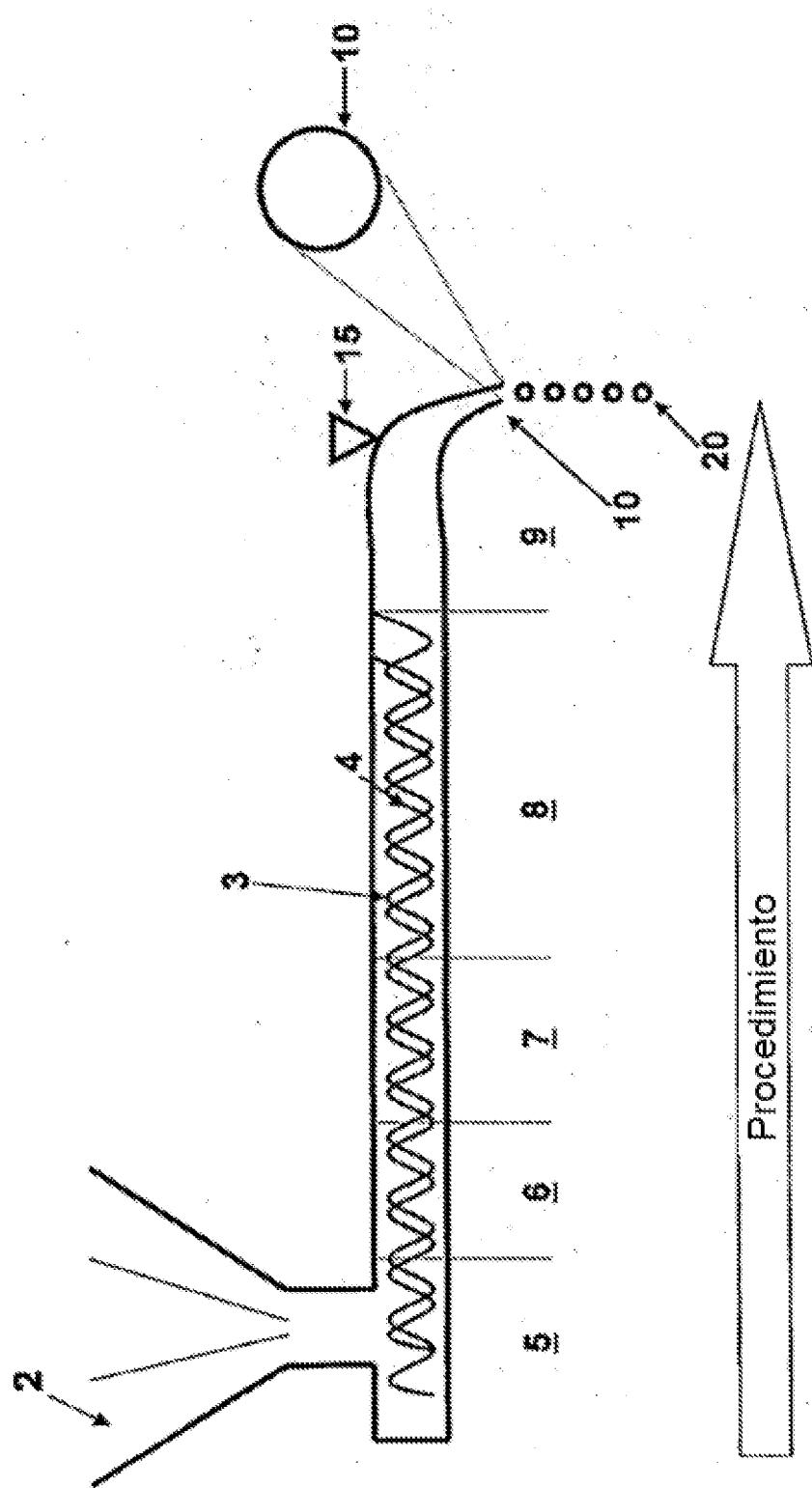


Figura 1.

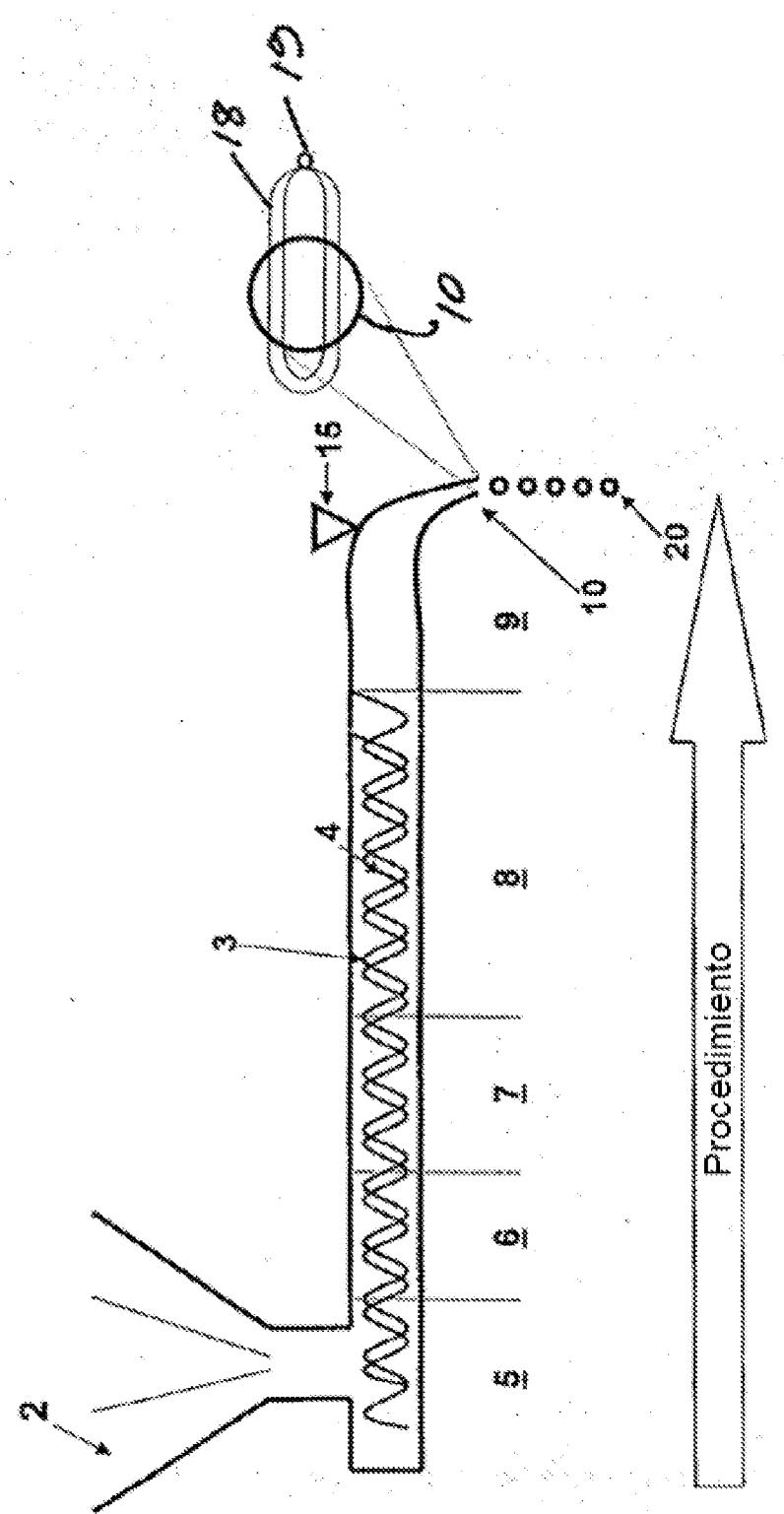
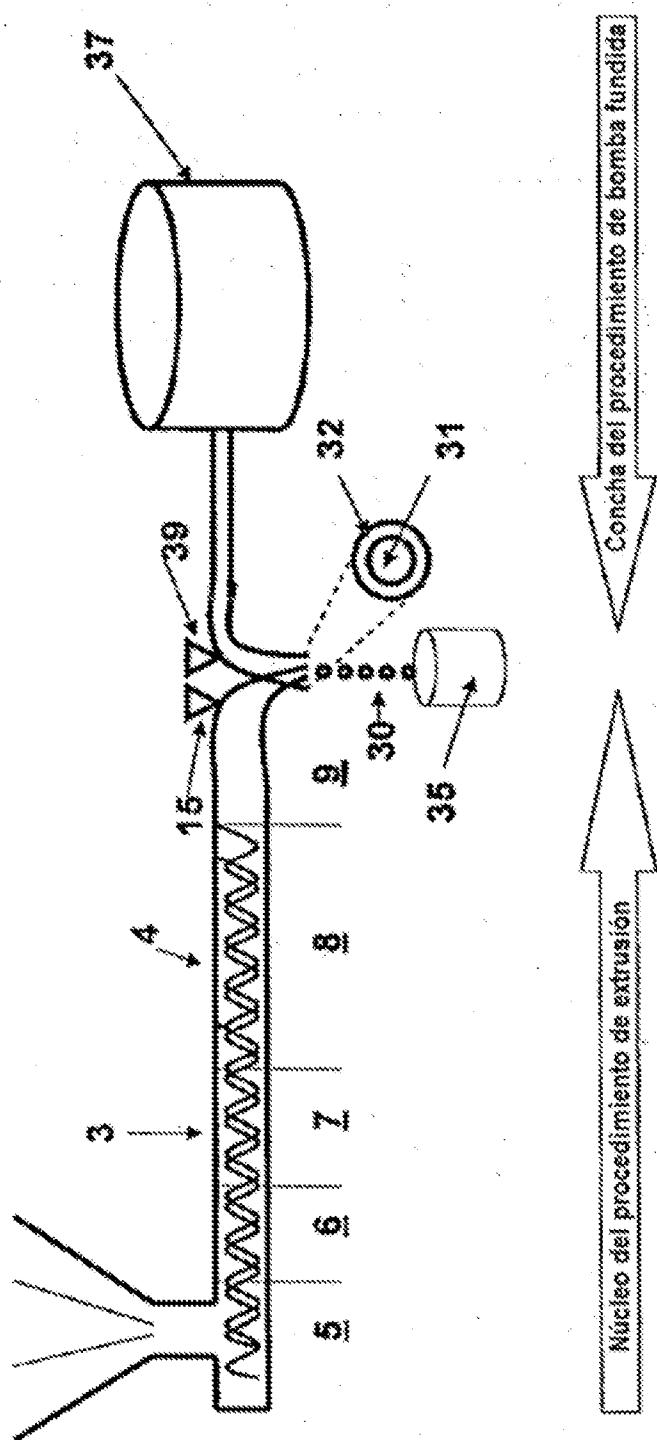


Figura 1A



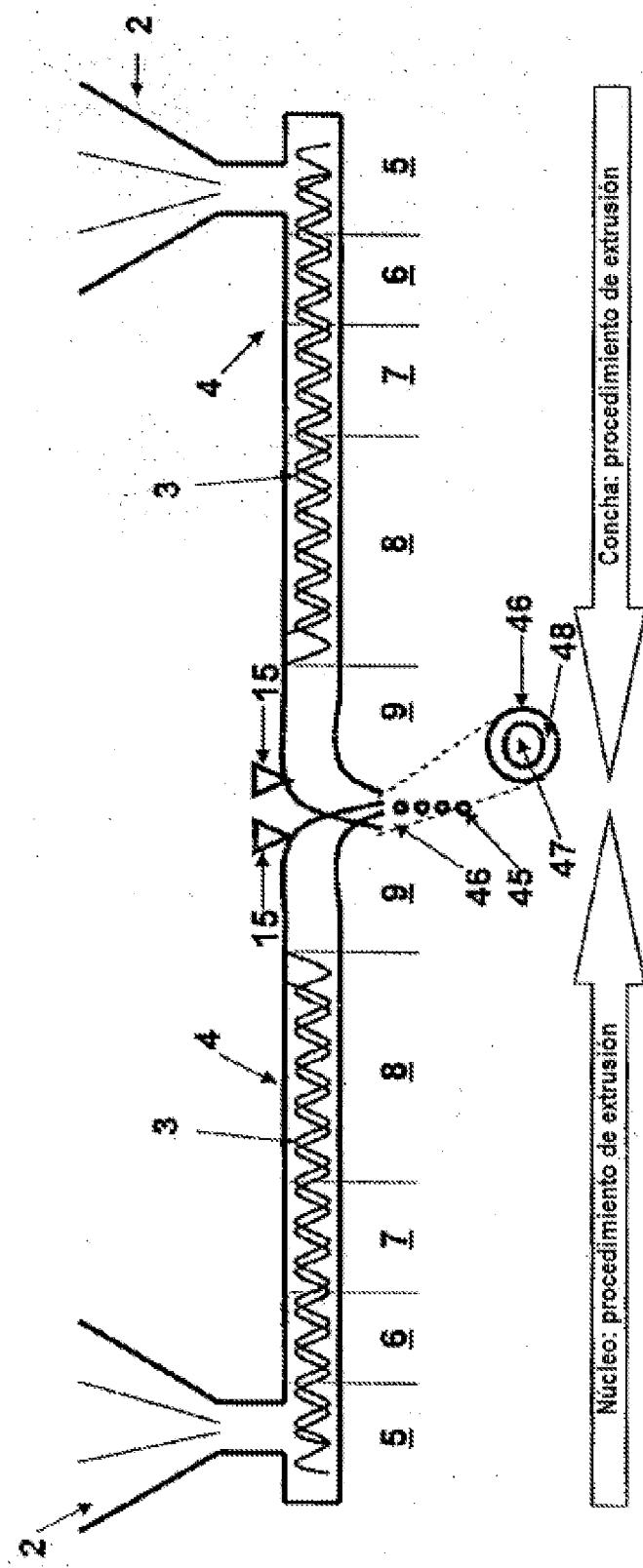


Figura 3.

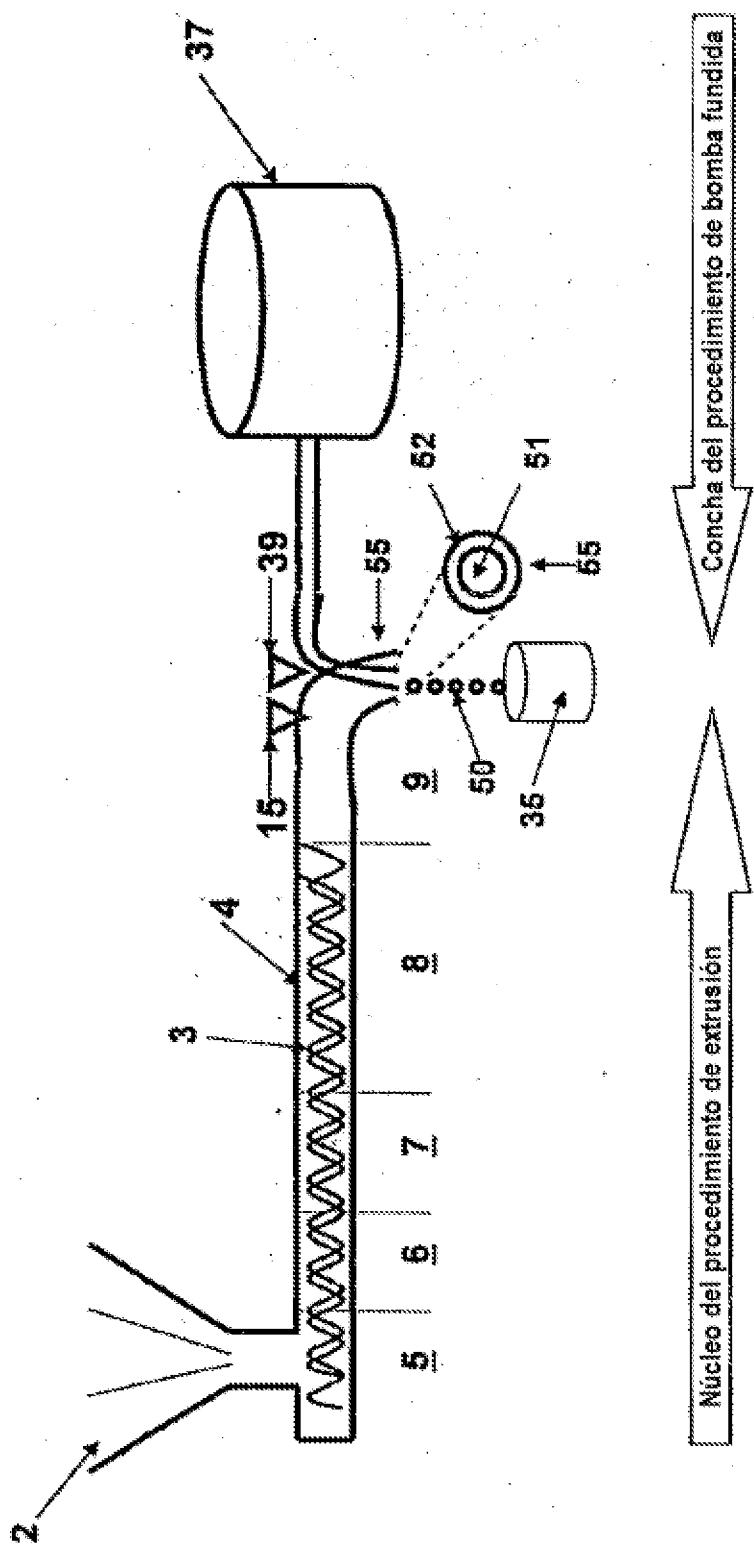


Figura 4.

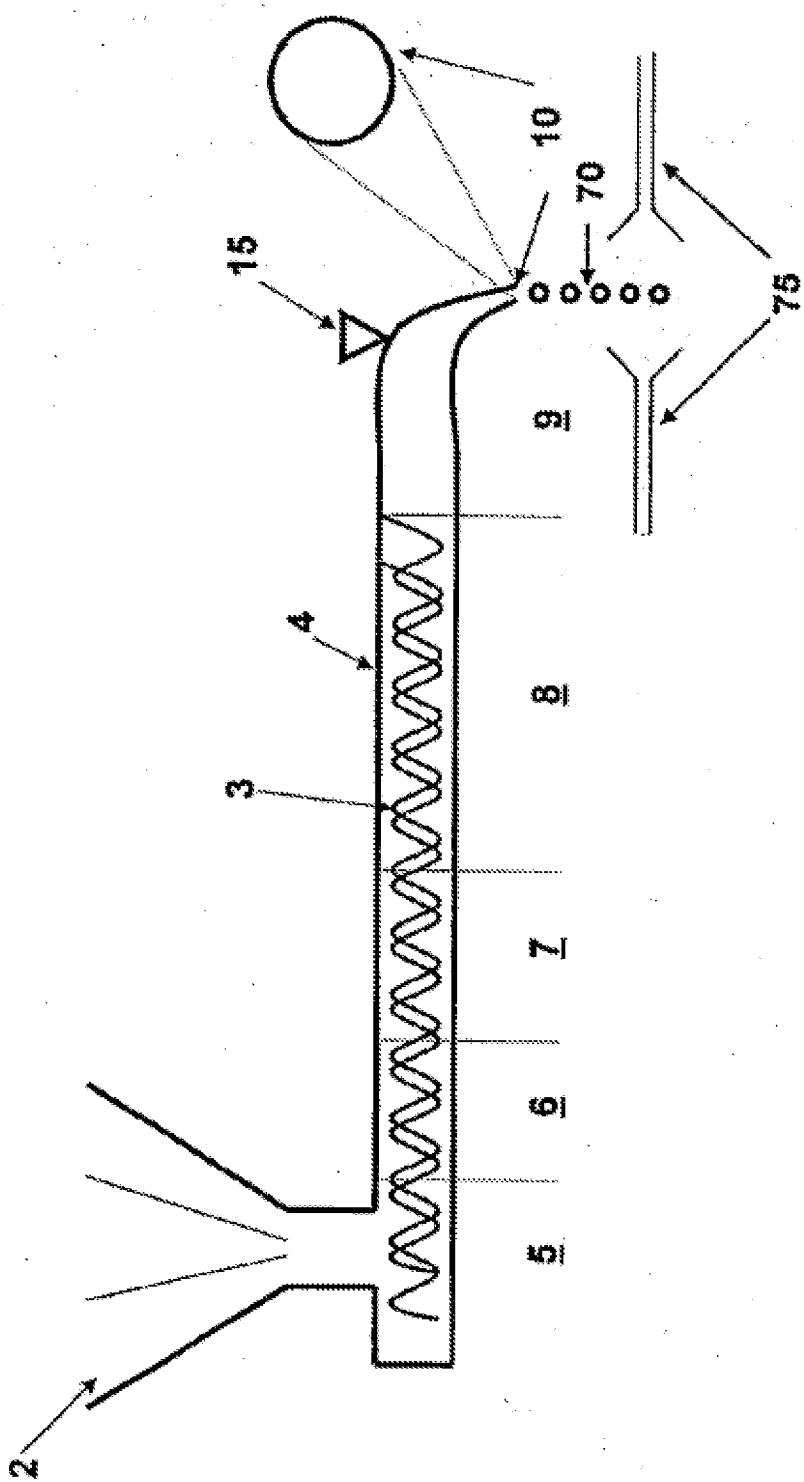


Figura 5.

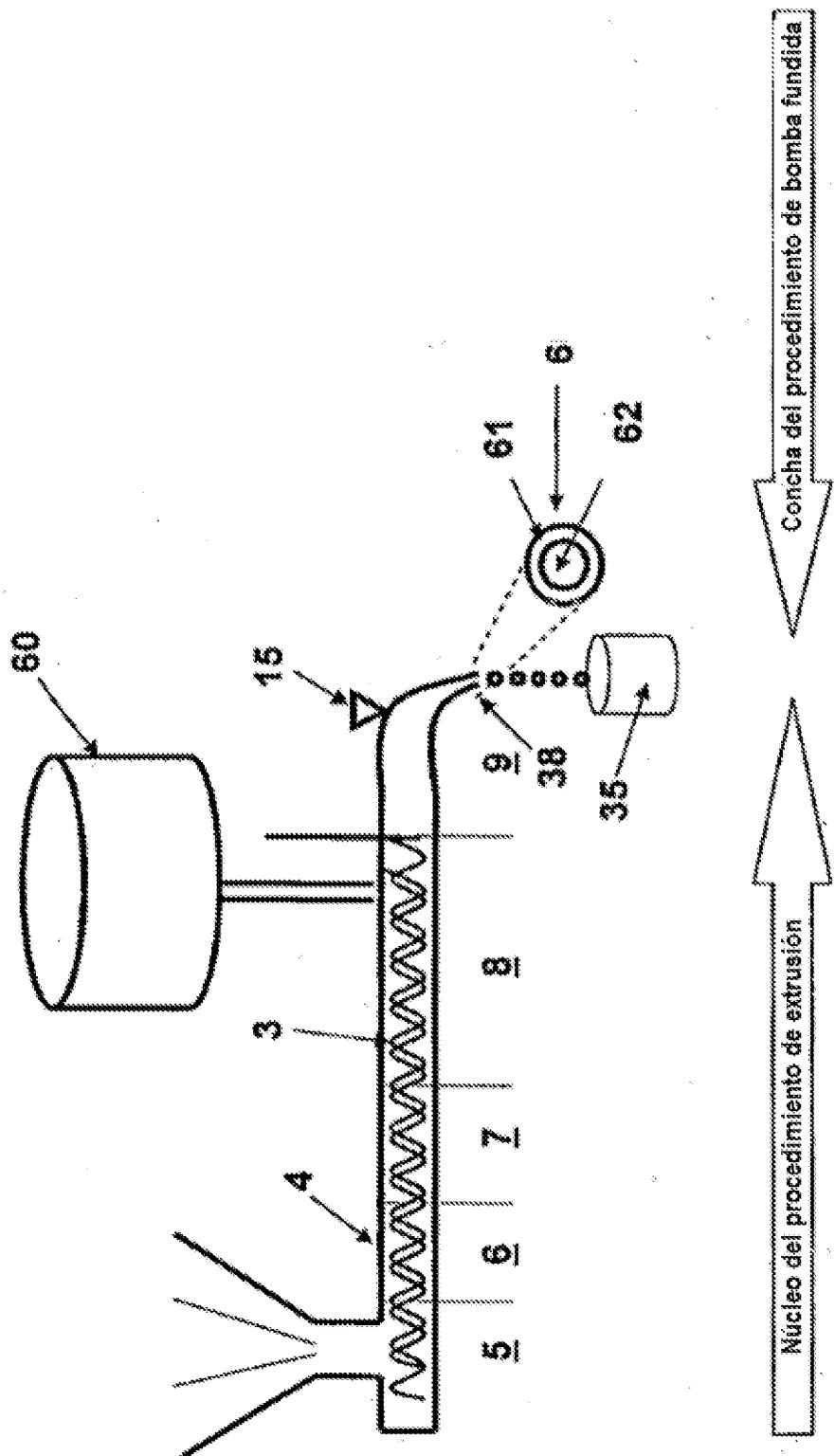


Figura 6.

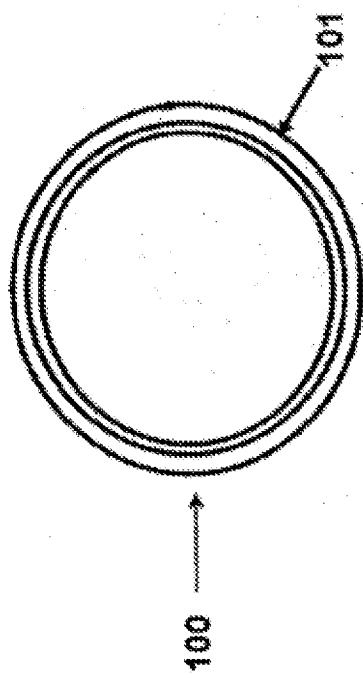


Figura 10.

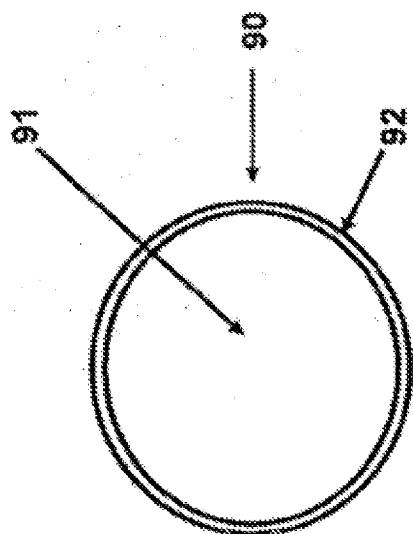


Figura 9.

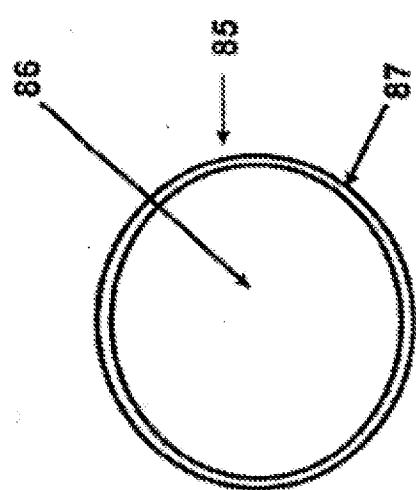


Figura 8.

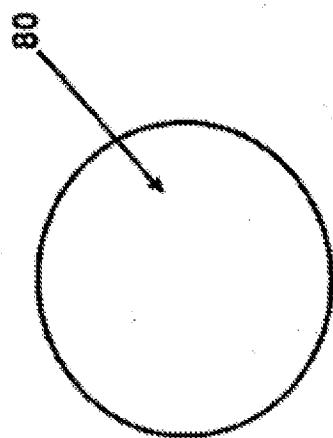


Figura 7.

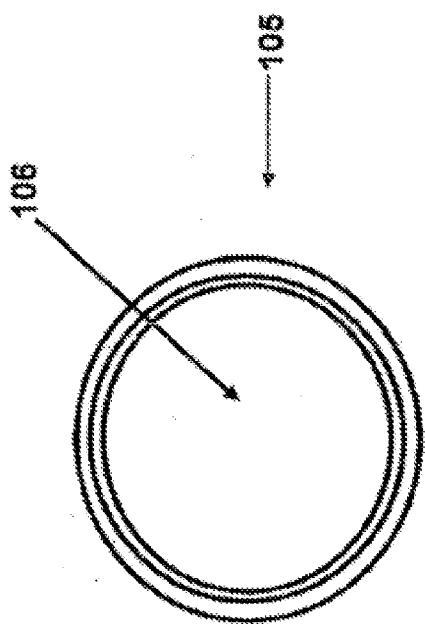


Figura 11.

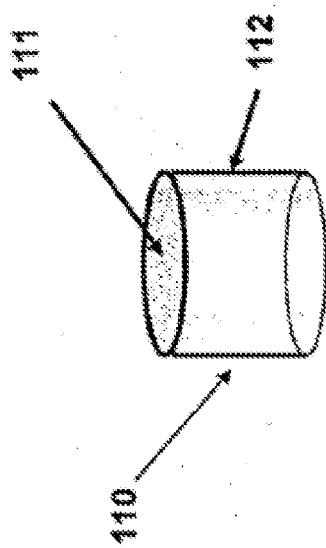


Figura 12.