

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 836 192**

51 Int. Cl.:

B01F 7/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

B01F 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2017 E 17196270 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2020 EP 3470133**

54 Título: **Método de detección de la temperatura por sonda directa para determinar el cambio de velocidad para porciones sensibles al calor de un lote combinado fundido termocinéticamente**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2021

73 Titular/es:
**DISPERSOL TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)
111 W. Cooperative Way, Building 3, Suite 300
Georgetown, TX 78626, US**

72 Inventor/es:
BROUGH, CHRIS

74 Agente/Representante:
**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

ES 2 836 192 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

Método de detección de la temperatura por sonda directa para determinar el cambio de velocidad para porciones sensibles al calor de un lote combinado fundido termocinéticamente

5

Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

10 La presente divulgación se refiere, en general, al campo de la fabricación farmacéutica, y más particularmente, a la mezcla termocinética de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) para producir nuevas formas farmacéuticas.

2. Antecedentes

15 Los actuales métodos de detección molecular de alto rendimiento usados por la industria farmacéutica han dado lugar a un gran aumento en la proporción de entidades moleculares recién descubiertas que son poco solubles en agua. Con frecuencia, no se suele comprender por completo el potencial terapéutico de muchas de estas moléculas, ya sea porque la molécula se abandona durante el desarrollo debido a perfiles farmacocinéticos deficientes o debido al rendimiento subóptimo del producto. También, en los últimos años, la industria farmacéutica ha comenzado a depender más de los métodos de formulación para mejorar la solubilidad de los fármacos debido a las limitaciones prácticas de la formación de sales y a las modificaciones químicas de los fármacos neutros o débilmente ácidos/básicos. Por consiguiente, las tecnologías de formulación avanzadas destinadas a mejorar las propiedades de disolución de fármacos poco solubles en agua son cada vez más importantes para la administración de fármacos modernos.

20

25 La patente de EE.UU. n.º 8.486.423, a nombre del mismo inventor que la presente solicitud y de otros colaboradores, se dirige a la aplicación de la preparación termocinética de compuestos en el campo de la fabricación farmacéutica. La preparación termocinética de compuestos o "PTC" es un método de mezcla termocinética hasta que se obtiene la combinación por fusión. Una composición farmacéutica o un material compuesto farmacéutico fabricado mediante preparación termocinética de compuestos puede procesarse adicionalmente de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, extrusión mediante termofusión, granulación en fusión, moldeo por compresión, compresión de comprimidos, llenado de cápsulas, recubrimiento de película o moldeo por inyección en un producto final

30

35 Aunque la aplicación de la preparación termocinética de compuestos en el campo de la fabricación farmacéutica ofrece ventajas significativas frente a otras metodologías conocidas en las técnicas farmacéuticas, en determinados casos, es posible mejorar el proceso para combinar mediante fusión continua determinados componentes sensibles al calor o termolábiles usando un mezclador termocinético. La obtención de tal combinación de componentes puede requerir el uso de una velocidad elevada del árbol o una velocidad reducida del árbol durante un tiempo de procesamiento prolongado suficiente para conferir la amorfosidad completa al lote completamente procesado. Se ha encontrado en determinados casos que tal procesamiento puede producir una superación de una temperatura límite o entrada de calor, que puede producir la degradación de los componentes termolábiles. Parece que la cantidad sustancial de calor absorbida por todo el lote puede dar lugar a la degradación térmica de los componentes termolábiles en lugar de aumentar la temperatura total del lote. La amorfosidad esencialmente completa es una medida bien conocida en la técnica de la preparación y el procesamiento farmacéuticos; la biodisponibilidad puede verse afectada en composiciones que carecen de una amorfosidad esencialmente completa.

40

45

50 El documento WO 2015/160358 A1 desvela composiciones y métodos para preparar una composición farmacéutica mediante preparación termocinética de compuestos, en donde las composiciones incluyen uno o más componentes termolábiles, por ejemplo, uno o más ingredientes farmacéuticos activos (IFA) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los métodos comprenden el procesamiento termocinético de los componentes termolábiles en un material compuesto combinando determinados componentes termolábiles en un mezclador termocinético usando múltiples velocidades durante una sola operación rotacionalmente continua.

55

Breve resumen de la invención

60 La presente divulgación continúa los esfuerzos de investigación y desarrollo relacionados con la aplicación de la preparación termocinética de compuestos para la producción de compuestos y composiciones farmacéuticas. Una breve descripción del procesamiento físico básico de los componentes farmacéuticos que se introducen como un lote en la cámara de mezcla termocinética de un mezclador termocinético ayudará a comprender este proceso.

60

65 El mezclador termocinético es completamente único en el mundo de los equipos de procesamiento. El calentamiento durante la acción de mezcla surge de los propios materiales del proceso (sin reacción química, per se, aunque pretenden un cambio de estructura para los productos farmacéuticos cristalinos), sin el intercambio de calor externo, tal como la transferencia de calor indirecta por radiación o convección, o incluso el calentamiento directo, tal como mediante contacto directo con la llama. Los mezcladores termocinéticos tienen extensiones patentadas que se

5 extienden desde un árbol de transmisión, donde ese árbol de transmisión se extiende a través de un eje de la cámara de mezcla cilíndrica. Estas extensiones patentadas están formadas para proporcionar una superficie de contacto angular orientada en la dirección del accionamiento angular, donde la superficie de contacto angular está adaptada para reducir o eliminar la fractura, el desgarro o la rotura de moléculas de componentes del proceso. Las etapas del proceso que se producen dentro del mezclador termocinético durante el procesamiento, en general, son:

10 1. un contacto de calentamiento por fricción, de deslizamiento controlado, que se produce entre una partícula de un componente del proceso y la superficie de contacto de extensión, por lo que se generan altas temperaturas transitorias en el/los lado/s de contacto ("lado" en plural, porque la partícula puede rodar y deslizarse por la superficie de contacto, produciendo lados calientes) de la partícula del componente del proceso;

15 2. antes de que la alta temperatura transitoria, local, pueda afectar negativamente a la composición química de la partícula del componente del proceso calentada por extensión, se expulsa angularmente de la superficie de contacto de la extensión, produciendo, por tanto, (debido a las condiciones extremadamente turbulentas de dentro de la cámara de mezcla) el contacto de enfriamiento, instantáneo, con el aire de la cámara de mezcla y otras partículas de los componentes del proceso, que da lugar a una distribución instantánea por esencialmente todo el lote de partículas de calor de los componentes del proceso generadas por el contacto de calentamiento por fricción, de deslizamiento anterior;

20 3. las partículas desviadas angularmente se desgastan entre sí, generando un calentamiento difundido de manera instantánea y, cuando las partículas fundibles han alcanzado una temperatura de fusión, las partículas fundidas se unen y se separan con las partículas no fundidas capturadas, produciendo partículas no fundidas extremadamente trituradas o molecularmente dispersas distribuidas uniformemente dentro de las partículas fundidas;

25 4. las partículas desviadas angularmente también se dirigen axial y angularmente hacia afuera del árbol de transmisión, produciendo el calentamiento por fricción, de deslizamiento, y el contacto algo tangencial con la superficie interior de la cámara de mezcla cilíndrica, de manera que se generan altas temperaturas transitorias en el lado de contacto de la partícula del componente del proceso, de modo que, a medida que la partícula pierde energía cinética por su contacto (directo o indirecto) con las extensiones, cae muy rápidamente lejos de la superficie interior de la cámara de mezcla y/o es empujada o desviada de esa superficie interior por otras partículas de componentes del proceso más energéticas;

30 5. se repite el contacto de enfriamiento instantáneo y la mezcla de la etapa 2 anterior para la partícula calentada por fricción, de deslizamiento, que se desprende del contacto con la superficie de la cámara de mezcla; y

35 6. la turbulencia violenta y extrema de las partículas de los componentes del proceso es esencialmente instantánea y esencialmente continua (pero no constante cuando hay un cambio de velocidad del árbol de motor) desde el momento en que se enciende el mezclador termocinético hasta que se apaga al final de la etapa de mezcla por calentamiento termocinética, de manera que la temperatura de todo el lote es esencialmente uniforme a través de la cámara de mezcla, donde la temperatura se mide a distancias de 1-2 centímetros de las superficies de calentamiento por fricción de las extensiones y la superficie interior de la cámara de mezcla.

40 Antes de usarse el mezclador termocinético para calentar las partículas de los componentes del proceso hasta una temperatura tan alta que se fundan entre sí, el mezclador termocinético se usó principalmente para mezclar, siendo la generación de calor un efecto secundario no deseado que se reducirá mediante el uso de una camisa de enfriamiento fuera de la cámara de mezcla. El presente inventor ha formado parte del esfuerzo aislado por encontrar usos para la preparación termocinética de compuestos en el procesamiento farmacéutico, estando dirigida la presente divulgación al campo no solo de la mezcla que ahorra composición química, sino también a provocar un cambio estructural en los componentes farmacéuticos termolábiles.

45 50 La presente divulgación se dirige a al menos un ingrediente farmacéutico activo (IFA), preferentemente, al menos en forma parcialmente cristalina, combinado con al menos un excipiente, vehículo polimérico, o ingrediente menos activo o inactivo similar, en lo sucesivo denominado combinación de componentes. La presente divulgación proporciona un método de mezcla termocinética de la combinación de componentes en un solo lote durante solo relativamente unos cuantos segundos con dispositivos y/o métodos mejorados para reducir los tiempos de procesamiento por lotes en comparación con la mezcla termocinética usando solo una medición de la temperatura del lote para determinar cuando se debe finalizar la mezcla termocinética y retirar el lote de la cámara de mezcla.

55 60 En una primera realización de la presente divulgación, tiene lugar una primera mezcla de la combinación de componentes a menor velocidad del árbol, donde el control del lote mediante la determinación del aumento de la tasa de temperatura produce la determinación de que se ha producido una parte sustancial de la mezcla termocinética deseada, tras lo que se usa una segunda velocidad superior del árbol para completar la mezcla termocinética deseada de la combinación de componentes.

65 En una segunda realización de la invención, tiene lugar una primera mezcla de la combinación de componentes a menor velocidad del árbol, donde se determina el control del lote mediante valores absolutos de la cristalinidad del

lote o se determinan las tasas de disminución de la cristalinidad del lote. A un valor predeterminado de cristalinidad o tasa de disminución de la cristalinidad, bien se termina la mezcla termocinética o se usa una segunda velocidad superior del árbol para completar la mezcla termocinética deseada de la combinación de componentes a un segundo valor predeterminado de cristalinidad o tasa de disminución de la cristalinidad.

5 El descubrimiento inherente a estas dos realizaciones es que, tras un extenso ensayo y error en la mezcla termocinética de combinaciones de componentes, la exposición prolongada a las temperaturas elevadas necesarias para lograr la mezcla deseada ha producido la degradación de moléculas farmacológicas caras y termolábiles. Se debían encontrar formas de reducir los tiempos de mezcla necesarios. Estas dos realizaciones cumplen esos requisitos.

15 La primera realización es el resultado del descubrimiento de que una primera mezcla de la combinación de componentes a una velocidad inferior del árbol proporciona una parte sustancial de la mezcla de la combinación de componentes deseada en tan solo unos cuantos segundos desde el inicio del proceso, pero que aparentemente se necesitaban tiempos de mezcla prolongados que dieran lugar a la degradación farmacéutica, incluso con el uso más adelante en el proceso de una segunda velocidad superior del árbol. La primera realización incorpora el descubrimiento de que la primera etapa de velocidad inferior del árbol solo necesita ser relativamente corta y su final (y el inicio de la segunda velocidad superior del árbol) es desencadenado por una disminución relativamente sustancial de la tasa de aumento de la temperatura del lote. Cuando la tasa de aumento de temperatura es de aproximadamente un 10 por ciento a un 100 por ciento inferior a la tasa máxima calculada de aumento de la temperatura del lote en los primeros segundos o tiene una tasa de aumento (temperatura (°C)/tiempo (s)) de 0,83 a 0 grados/segundo, o tiene una tasa de aumento (temperatura (°C)/tiempo (s)) de 1,5 a 0 grados/segundo, se iniciará la segunda velocidad superior del árbol. Sorprendentemente, se logra un nivel deseado de mezcla (determinado mediante ensayo y error, es decir, la prueba de combinaciones de componentes mezclados tras la mezcla) en un tiempo más corto y, en general, a una temperatura final del lote inferior con la primera realización que usando una sola velocidad del árbol para todo el proceso de mezcla o usando solo la medición de la temperatura para el lote. El tiempo de procesamiento más corto y la temperatura final inferior de la primera realización no producen esencialmente la degradación del producto farmacéutico y, quizás de un valor casi igual al del producto final, se elimina esencialmente la cristalinidad inicial del componente farmacéutico o farmacológico. A continuación, se analiza la razón para reducir la cristalinidad y aumentar la amorfosidad de la combinación de componentes mezclada.

35 Un cambio estructural deseado de los componentes farmacéuticos mezclados se denomina, en general, amorfosidad o estado amorfo. Es bien sabido que casi todos los sofisticados procesos que producen productos farmacéuticos de partículas sólidas antes de la mezcla o del procesamiento final dan lugar a compuestos cristalinos. Estos compuestos puros se vuelven preferentemente amorfos antes de mezclarlos con otros componentes para producir una composición farmacológica final deseada. Es bien sabido que los productos farmacéuticos amorfos han aumentado drásticamente la solubilidad prevista en comparación con sus fases cristalinas (Hancock *et al.*; "What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals?"; *Pharm Res.* abril de 2000;17(4):397-404; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10870982). El aumento de la solubilidad es solo una de las ventajas de biodisponibilidad de llevar los compuestos farmacéuticos a un estado amorfo antes de la administración: - "The importance of amorphous pharmaceutical solids lies in their useful properties, common occurrence, and physicochemical instability relative to corresponding crystals". (Yu, L.; "Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization"; *Adv Drug Deliv Rev.* 16 de mayo de 2001;48(1):27-42; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325475). Yu explica además el estado de la técnica de volver cristalinos compuestos farmacéuticos termolábiles (tales como proteínas y péptidos) a un estado amorfo eficaz - inactivación por fusión, liofilización y secado por pulverización, molienda, granulación en húmedo y secado de cristales solvatados. Estos procesos requieren mucho tiempo y trabajo, se deben realizar por separado de otros componentes que se han de mezclar con los sólidos farmacéuticos amorfos finales, y expone los sólidos farmacéuticos cristalinos procesados a degradación y recristalización. Existe la necesidad de un proceso que pueda realizar la mezcla de uno o varios sólidos farmacéuticos cristalinos para producir una composición de forma farmacéutica final deseada y, al mismo tiempo, lograr el estado amorfo deseado para los sólidos farmacéuticos como parte de esa composición de forma farmacéutica final deseada.

55 La segunda realización incorpora un método completamente novedoso para controlar la mezcla termocinética de combinaciones de componentes. El presente inventor ha descubierto un método mediante el que se puede medir la cristalinidad del lote de mezcla en el mezclador termocinético. La atmósfera de dentro de la cámara de mezcla durante la mezcla termocinética es, en el mejor de los casos, turbia, turbulenta y dura menos de aproximadamente 30 segundos. Si bien sería deseable poder medir directamente la cristalinidad del lote de mezcla de modo que la mezcla pudiera terminarse cuando la cristalinidad se redujera suficientemente o se eliminara eficazmente, hasta la fecha, el método mediante el que se podría realizar esto ha sido desconocido en la técnica de la mezcla turbulenta por lotes de partículas secas. El presente inventor descubrió por primera vez que la espectroscopia Raman se usa para medir la cristalinidad de la cantidad estática mezclada de materiales sólidos, en este caso, la cristalinidad de la combinación de componentes mezclados. Los espectroscopios Raman comerciales, al analizar una muestra estática de la combinación de componentes mezclados y sin mezclar, permiten al usuario filtrar todas las longitudes de onda detectadas asociadas con otros componentes de la combinación de componentes, y detectar y medir el porcentaje de cristalinidad del producto farmacéutico o fármaco de la combinación de componentes. El presente inventor ha

descubierto una sonda espectroscópica Raman que comprende un tubo estrecho con las lentes necesarias orientadas axialmente dentro del tubo, cuyos extremos están abiertos para recibir y transmitir ondas de luz apropiadas para ser detectadas por un espectroscopio Raman. Sin pretender quedar limitados de este modo, los espectroscopios Raman apropiados, por ejemplo, para la segunda realización pueden ser los de Princeton Instruments, específicamente, el TriVista CRS (<http://www.princetoninstruments.com/products/specsys/trivistacrs/>), cuyos láseres y aparatos de detección ya están adaptados para su uso en un tubo tan estrecho (en el caso del TriVista CRS, el tubo es un tubo de lente de microscopio convencional). La sonda de la segunda realización usa un tubo de lente de rango extendido de un espectroscopio Raman de modo que su extremo distal se dirija hacia la cámara de mezcla, preferentemente, se dirija de manera que pueda detectar la cristalinidad de las partículas en movimiento entre las extensiones del árbol giratorio. El extremo proximal de la sonda del espectroscopio Raman está conectado con un espectroscopio Raman y un microprocesador del dispositivo, cuya interfaz de usuario del dispositivo permite ver y/o transmitir los datos de determinación de la cristalinidad del espectroscopio Raman a un microprocesador de control del mezclador. Cuando el espectroscopio Raman determina la cristalinidad del lote de mezcla y transmite esos datos a un microprocesador de control del mezclador, el microprocesador de control del mezclador puede actuar para terminar la mezcla de un lote de combinación de componentes o para aumentar la velocidad del árbol y luego terminar la mezcla. En la segunda realización, a medida que el producto farmacéutico o de fármaco se transforma a partir de la forma amorfa cristalina, la dispersión Raman desde los cristales de producto farmacéutico o de fármaco se detiene o no se puede detectar, es decir, la energía ahora es absorbida desde estados energéticos diferentes a los de los cristales de producto farmacéutico o de fármaco. La sonda Raman detecta cuando los cristales de producto farmacéutico o de fármaco desaparecen esencialmente, de modo que no es necesaria la medición de la temperatura para el control del proceso de la mezcla termocinética de la combinación de componentes.

Sumario previo de la invención

Por el contrario, el procesamiento de componentes termolábiles y farmacéuticos para mezclarlos con otros componentes o para ser procesados por sí mismos en forma de polvo nunca pretende que los componentes alcancen una temperatura a la que se fundan. En lugar de esto, el resultado deseado es esencialmente una mezcla completa o una forma de polvo. Si se pudiera lograr una amorfosidad esencialmente completa en la misma etapa de mezcla, se evitaría una etapa de procesamiento separada. El presente inventor contempló que el mezclador termocinético podría evitar la descomposición de los componentes termolábiles y farmacéuticos en el procesamiento de mezcla requerido debido a sus años de experiencia en el procesamiento de polímeros comerciales con el mezclador termocinético. Sin embargo, también contempló que la exposición al calor, incluso durante muy poco tiempo, podría dar lugar a la descomposición de los componentes que normalmente requerían varias etapas de procesamiento previas de aplicación técnica especial a un alto coste. El presente inventor contempló cómo podría ser posible reducir más el tiempo de procesamiento de los lotes mezclados en el mezclador termocinético y aun así conseguir una amorfosidad esencialmente completa para el lote.

Sumario adicional de la invención para la primera y segunda realización

Al proceder a experimentar con lotes de prueba de componentes termolábiles y farmacéuticos en el mezclador termocinético, el presente inventor observó un fenómeno en sus años de trabajo con mezcladores termocinéticos. Tras un período de mezcla inicial a una velocidad de rotación del árbol más baja, la temperatura del lote aumentaría y se estabilizaría. Un procesamiento adicional a esa velocidad más baja no produciría una amorfosidad esencialmente completa en el lote procesado. El presente inventor descubrió que aumentar la velocidad de rotación del árbol a un nivel más alto durante un período de tiempo bastante corto producía una amorfosidad esencialmente completa en el lote resultante, con una descomposición sustancialmente pequeña de los componentes debido a la exposición al calor del proceso.

Sin embargo, el presente inventor ha descubierto que el método anterior para obtener los resultados deseados podría prolongar innecesariamente el tiempo de procesamiento. En la presente invención, el tiempo de procesamiento y la exposición a temperaturas elevadas del lote procesado se reducen en comparación con esperar para observar una estabilización de la temperatura a una velocidad de rotación del árbol inferior y luego aumentar a una velocidad de rotación del árbol superior. En la presente invención, un sensor de temperatura de alta velocidad mide de manera precisa y esencialmente instantánea la temperatura media del lote, temperaturas detectadas que se almacenan en un mezclador o microprocesador por lotes (que comprende una CPU, una memoria, un reloj y una unidad de entrada/salida) que funciona bajo un programa de control por lotes. Las temperaturas detectadas se comparan instantáneamente con una o más temperaturas almacenadas previamente y con sus tiempos de registro, datos a partir de los que se calcula una tasa de cambio de la temperatura. Al detectarse que la tasa de cambio de la temperatura se ha reducido o aumentado a una tasa de aumento de la temperatura disparadora deseada, la velocidad de rotación del árbol aumenta de una velocidad de rotación del árbol inferior a una velocidad de rotación del árbol superior.

La sonda de espectroscopia Raman se ubica preferentemente para detectar la cristalinidad de un pequeño espacio muestral de partículas en movimiento cerca de un extremo distal de la sonda, que se ilumina con un rayo láser. La luz del área iluminada se recoge con una lente y se envía a través de un monocromador del espectroscopio Raman. Las longitudes de onda cercanas al láser y los fármacos o productos farmacéuticos debido a la dispersión elástica de Rayleigh se filtran mientras que el resto de la luz recogida se dispersa en un detector. La luz láser que interacciona

con vibraciones moleculares, fonones u otras excitaciones en el sistema, hace que la energía de los fotones láser se desplace hacia arriba o hacia abajo. El desplazamiento de energía proporciona información sobre los modos vibratorios del sistema. En el caso de la segunda realización, esos modos vibratorios son procesados por un algoritmo de un fabricante del sensor de temperatura para determinar una cristalinidad media del lote de mezcla. Debido a que el tiempo de detección de la cristalinidad del lote de mezcla puede prolongarse hasta aproximadamente 3 segundos, el microprocesador del dispositivo o el microprocesador de control del mezclador hacen funcionar opcionalmente un programa de punto de ajuste de la cristalinidad que determina las tasas de disminución de la cristalinidad del lote y se almacenan para uso predictivo. Debido a que 3 segundos o más (para la detección de la cristalinidad del lote mediante sonda Raman) de sobremezclado pueden dar lugar a la degradación del fármaco o del producto farmacéutico, se prueban preferentemente los lotes de prueba de una combinación de componentes deseada para obtener la terminación de los puntos de ajuste disparadores de la mezcla o del aumento de velocidad. Estos puntos de ajuste disparadores se usarán con un valor absoluto de cristalinidad o tasa de disminución de la cristalinidad medido en ese momento para que se detenga la mezcla (o se aumente la velocidad del árbol) a fin de obtener la mezcla termocinética deseada antes de que se detecte el nivel de cristalinidad deseado en ese momento.

Haciendo ahora referencia a la primera realización, el presente inventor también ha descubierto una tasa de cambio de temperatura en un punto de la primera estabilización de la temperatura que corresponde al cambio de viscosidad que indica el momento óptimo para aumentar la velocidad de rotación del árbol. La presente invención mide la tasa de cambio de la temperatura del lote de mezcla y aumenta la velocidad de rotación del árbol de un nivel inferior a uno superior cuando (1) se calcula que la tasa de cambio de la temperatura media del lote ha alcanzado una tasa de cambio de la temperatura disparadora que indica que el lote ha logrado un cambio requerido en la viscosidad que indica un aumento significativo de la amorfiosidad o (2) se calcula que la tasa de cambio de la temperatura media del lote ha alcanzado una tasa del cambio de temperatura anticipada disparadora que indica que, tras tener en cuenta la velocidad de procesamiento de la detección y los cálculos de temperatura, el lote logrará un cambio requerido en la viscosidad que indique un aumento significativo de la amorfiosidad en un período de proceso corto. En el caso del método de proceso (2), la velocidad de rotación del árbol se aumenta hasta un nivel superior antes de que la tasa deseada de cambio de temperatura sea realmente detectada y calculada para evitar un tiempo de mezcla innecesario tras la detección y el cálculo de esa tasa deseada de cambio de temperatura.

En la presente invención, las composiciones farmacéuticas resultantes tienen preferentemente una mayor biodisponibilidad y estabilidad debido a la mezcla esencialmente completa y amorfiosidad.

Como se ha descrito anteriormente, un mezclador termocinético proporciona la mezcla y dispersión de una mezcla autocalentada en la cámara de mezcla de un mezclador de alta velocidad, donde una primera velocidad se cambia a mitad del procesamiento a una segunda velocidad al lograr un primer parámetro de proceso deseado. En otra realización, la segunda velocidad puede mantenerse hasta que se logre un parámetro de proceso final, tras lo que se detiene la rotación del árbol y se extrae o se expulsa un lote mezclado por fusión de la cámara de mezcla para su posterior procesamiento. En otra realización, se pueden realizar uno o más cambios de velocidad intermedia en la velocidad de rotación del árbol entre la segunda velocidad y la detención de la rotación del árbol. Los parámetros del proceso que determinan los cambios de velocidad del árbol están predeterminados, y se pueden detectar y mostrar, calcular, inferir o establecer de otro modo con certeza razonable, de modo que el/los cambio/s de velocidad se realice/n durante un solo procesamiento rotacionalmente continuo de un lote en una cámara de mezcla del mezclador de alta velocidad. Otra realización es el uso de variaciones en la forma, la anchura y el ángulo de las porciones faciales de las extensiones o proyecciones del árbol que se inmiscuyen en el volumen de procesamiento principal para controlar la conversión de la energía del árbol de rotación administrada a las extensiones o proyecciones en energía de calentamiento dentro de las partículas que impactan en las porciones de las extensiones o proyecciones.

El presente inventor investigó la mezcla de fusión de diferentes mezclas que incluyen componentes termolábiles en una cámara de mezcla termocinética. El presente inventor descubrió inesperadamente que el uso de múltiples velocidades durante una sola operación rotacionalmente continua en determinados lotes que contienen componentes termolábiles resolvió el problema de superar una temperatura límite o una entrada excesiva de calor para el lote. El presente inventor también descubrió sorprendentemente que al variar la forma, la anchura y el ángulo desde el plano del eje del árbol de una extensión o proyección del árbol proporcionó un método de control de la cizalla administrada a una partícula, que, a su vez, proporcionó control sobre la energía del árbol convertida en energía térmica disponible para ablandar o fundir una parte polimérica de una partícula en una cámara de mezcla termocinética.

Una realización de la presente divulgación es un método para mezclar una composición de dos o más ingredientes, en donde los ingredientes comprenden uno o más componentes sensibles al calor o termolábiles, en donde la composición resultante es amorfa, homogénea, heterogénea o heterogéneamente homogénea, comprendiendo el método mezclar los ingredientes en una cámara de mezcla termocinética, en donde un árbol de mezclador termocinético se hace funcionar a una primera velocidad hasta alcanzar un parámetro predeterminado, momento en el que la velocidad del árbol se ajusta a una segunda velocidad durante un segundo período de tiempo, en donde el proceso de mezcla es esencialmente ininterrumpido entre el primer y el segundo período de tiempo. En otra realización de la presente divulgación, el árbol del mezclador termocinético se hace funcionar a una o más velocidades hasta lograr un parámetro predeterminado, en cuyo momento la velocidad del árbol se ajusta a una velocidad diferente durante un período de tiempo diferente, en donde el proceso de mezcla es esencialmente ininterrumpido entre los dos

o más períodos de tiempo. Un ejemplo de tal realización es un método para combinar una composición de dos o más ingredientes, en donde un árbol de mezclador termocinético se hace funcionar a una primera velocidad hasta alcanzar un parámetro predeterminado, momento en el que la velocidad del árbol se ajusta a una segunda velocidad durante un segundo período de tiempo, en donde el proceso de mezcla es esencialmente ininterrumpido entre el primer y el segundo período de tiempo, y en donde al final del segundo período de tiempo, se cambia una velocidad de rotación del árbol de la segunda velocidad a una tercera velocidad durante un tercer período de tiempo tras lograrse un parámetro predeterminado. En una realización, el proceso de mezcla es esencialmente ininterrumpido entre el segundo y el tercer período de tiempo.

En determinadas realizaciones, los componentes sensibles al calor o termolábiles pueden comprender uno o más ingredientes farmacéuticos activos, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, o uno o más polímeros sensibles al calor farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, los componentes sensibles al calor o termolábiles pueden comprender uno o más ingredientes farmacéuticos activos y uno o más excipientes o polímeros sensibles al calor farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, los ingredientes farmacéuticos activos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se añaden en una proporción de aproximadamente 1:2 a 1:9, respectivamente. En otras realizaciones más, los ingredientes farmacéuticos activos y uno o más polímeros sensibles al calor farmacéuticamente aceptables se añaden en una proporción de aproximadamente 1:2 a 1:9, respectivamente. En determinadas realizaciones, el segundo período de tiempo puede ser de al menos aproximadamente el cinco por ciento, 10 por ciento, 15 por ciento, 20 por ciento, 25 por ciento o más del primer período de tiempo. En otras realizaciones, la velocidad durante el segundo período de tiempo aumenta en aproximadamente 100 revoluciones por minuto ("rpm"), 200 rpm, 300 rpm, 400 rpm, 500 rpm, 600 rpm, 700 rpm, 800 rpm, 900 rpm, 1000 rpm, 1100 rpm, 1200 rpm, 1300 rpm, 1400 rpm, 1500 rpm, 1600 rpm, 1700 rpm, 1800 rpm, 1900 rpm, 2000 rpm, 2100 rpm, 2200 rpm, 2300 rpm, 2400 rpm, 2500 rpm o más en comparación con la velocidad durante el primer período de tiempo. Por ejemplo, en una realización, la primera velocidad es superior a 1000 rpm y la segunda velocidad es de 200 a 400 rpm superior a la primera velocidad. En otra realización, la primera velocidad es superior a 1000 rpm y la segunda velocidad es de 200 a 1000 rpm superior a la primera velocidad. Aún en otra realización más, la primera velocidad es superior a 1000 rpm y la segunda velocidad es de 200 a 2500 rpm superior a la primera velocidad.

En una realización, el final del primer período de tiempo es sustancialmente antes de que la temperatura de la cámara de mezcla alcance la temperatura de transición de cizalla o el punto de fusión de cualquier componente sustancial de los ingredientes. En otra realización, el final del primer período de tiempo es un período de tiempo predeterminado y el mezclador termocinético realiza automáticamente un cambio a la segunda velocidad al final del primer período de tiempo. En otra realización más, el final del primer período de tiempo es sustancialmente antes de que la temperatura de la cámara de mezcla alcance la temperatura de transición de cizalla de un ingrediente farmacéutico activo en los ingredientes. Aún en otra realización más, el final del primer período de tiempo es sustancialmente antes de que la temperatura de la cámara de mezcla alcance la temperatura de transición de cizalla de un excipiente en los ingredientes. En otra realización, el final del primer período de tiempo es sustancialmente antes de que la temperatura de la cámara de mezcla alcance la temperatura de transición de cizalla de un polímero sensible al calor en los ingredientes.

En una realización, el final del segundo período de tiempo o de cualquier período de tiempo posterior es sustancialmente antes de que un ingrediente farmacéutico activo experimente una degradación térmica sustancial. En otra realización, el final del segundo período de tiempo o de cualquier período de tiempo posterior es sustancialmente antes de que un ingrediente excipiente experimente una degradación térmica sustancial. En otra realización más, el final del segundo período de tiempo o de cualquier período de tiempo posterior es sustancialmente antes de que un ingrediente polimérico sensible al calor experimente una degradación térmica sustancial. En una realización, al final del segundo período de tiempo o de cualquier período de tiempo posterior, el ingrediente farmacéutico activo y un excipiente de los ingredientes son esencialmente amorfos. En otra realización, al final del segundo período de tiempo o de cualquier período de tiempo posterior, el ingrediente farmacéutico activo y un polímero sensible al calor de los ingredientes son esencialmente amorfos. En otras realizaciones, al lograr un parámetro de proceso final, se detiene la rotación del árbol y se retira o expulsa un lote o material compuesto de la cámara de mezcla para su posterior procesamiento. En determinadas realizaciones, el lote o material compuesto se retira o expulsa a la temperatura de transición vítrea o por debajo de la misma de al menos uno de los componentes del lote o material compuesto. En otras realizaciones, el lote o material compuesto se procesa adicionalmente mediante extrusión de fusión en caliente, granulación en fusión, moldeo por compresión, compresión de comprimidos, llenado de cápsulas, recubrimiento de película o moldeo por inyección. En otras realizaciones, el lote o material compuesto se retira o expulsa al comienzo de una estabilización de rpm, por ejemplo, antes de que ocurra la degradación en el lote o material compuesto. En otras realizaciones, la desaceleración de rpm antes de la extracción o expulsión del lote o material compuesto se modula para producir un lote o material compuesto más uniforme.

Otra realización de la presente divulgación se dirige a un método de preparación de uno o más ingredientes farmacéuticos activos y al menos un excipiente polimérico farmacéuticamente aceptable para producir una composición amorfa, homogénea, heterogénea o heterogéneamente homogénea, comprendiendo el método la mezcla termocinética del ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos y al menos un excipiente polimérico farmacéuticamente aceptable en una cámara a una primera velocidad eficaz para aumentar la temperatura de la mezcla, y en un momento en el que la temperatura está por debajo de la temperatura de transición de cizalla de

cualquier ingrediente farmacéutico activo o excipiente polimérico farmacéuticamente aceptable en la mezcla, aumentando la rotación del mezclador a una segunda velocidad para producir una composición amorfa, homogénea, heterogénea o heterogéneamente homogénea, en donde el aumento se logra sin detener la mezcla o abrir la cámara.

- 5 En otra realización de la presente divulgación, el método comprende la mezcla termocinética en una cámara a una o más velocidades eficaces para aumentar la temperatura de la mezcla, momento en el que la velocidad del árbol se ajusta a una velocidad diferente durante un período de tiempo diferente, y en un momento en el que la temperatura está por debajo de la temperatura de transición de cizalla de cualquier ingrediente farmacéutico activo o excipiente polimérico farmacéuticamente aceptable en la mezcla, y aumentar la rotación del mezclador a una o más velocidades diferentes, en donde el aumento se logra sin detener la mezcla o abrir la cámara.

Determinadas realizaciones de la presente divulgación se dirigen a mezcladores termocinéticos usados para producir una composición farmacéutica que comprende uno o más componentes sensibles al calor o termolábiles. Diferentes realizaciones del mezclador pueden comprender uno o más y cualquier combinación de los siguientes: (1) una cámara de mezcla, por ejemplo, una cámara de mezcla esencialmente cilíndrica; (2) un árbol dispuesto a través del eje central de la cámara de mezcla; (3) un motor eléctrico conectado al árbol, por ejemplo, que sea eficaz para conferir movimiento de rotación al árbol; (4) una o más proyecciones o extensiones del árbol y perpendiculares al eje largo del árbol; (5) uno o más sensores térmicos, por ejemplo, fijados a una pared de la cámara de mezcla y operativos para detectar el calor o la temperatura de al menos una porción del interior de la cámara de mezcla; (6) un dispositivo de frecuencia variable, por ejemplo, conectado al motor; (7) una puerta dispuesta en una pared de la cámara de mezcla, por ejemplo, que es eficaz cuando se abre durante la ejecución de un proceso para permitir que el contenido de la cámara de mezcla pase fuera de la cámara de mezcla; y (8) un controlador electrónico. En determinadas realizaciones, se mantiene una condición higroscópica dentro del mezclador termocinético. En otras realizaciones, los mezcladores termocinéticos están diseñados para maximizar la cizalla durante el procesamiento por lotes.

En determinadas realizaciones, el controlador electrónico está en comunicación con los sensores de temperatura, la puerta y el dispositivo de frecuencia variable. En algunas realizaciones, el controlador electrónico comprende un dispositivo de entrada de usuario, un temporizador, un dispositivo de memoria electrónico configurado para aceptar la entrada del usuario de parámetros de proceso o parámetros predeterminados para dos o más etapas de un procesamiento de mezcla termocinética, y una pantalla. En una realización, los parámetros de proceso o los parámetros predeterminados se guardan en el dispositivo de memoria y se muestran en el monitor para una o más etapas de la ejecución de un proceso. En determinadas realizaciones, cuando se cumple uno de los parámetros predeterminados durante una etapa de una ejecución del procesamiento, el controlador electrónico mueve automáticamente la ejecución del proceso a la etapa siguiente. En otras realizaciones, la cámara de mezcla está revestida interiormente por piezas de revestimiento interior. Las piezas de revestimiento pueden estar hechas de un material que minimice cualquier pegajosidad del lote durante el procesamiento, por ejemplo, acero inoxidable y otras aleaciones de acero similares, aleaciones de titanio (tales como titanio nitrurado o que contiene nitruro) y polímeros resistentes al desgaste y al calor (tales como Teflon®).

En una realización de la presente divulgación, al menos uno de los sensores de temperatura detecta radiación infrarroja, por ejemplo, en donde el nivel de radiación se emite como temperatura en la pantalla. En otras realizaciones, los parámetros predeterminados pueden ser cualquiera o una combinación de los siguientes: temperatura, tasa de cambio de la temperatura, velocidad de rotación del árbol (p. ej., tasa de aceleración y desaceleración), consumo de amperaje del motor eléctrico, tiempo de etapa, o tasa de retirada o expulsión del lote o material compuesto. Un experto en la materia podrá cambiar cada uno de los siguientes parámetros para obtener un lote o material compuesto con las características deseadas mediante experimentación de rutina. En otra realización, la pantalla de salida puede ser cualquiera o una combinación de las siguientes: temperatura de la cámara, revoluciones del motor por minuto, consumo de amperaje del motor o tiempo transcurrido del ciclo.

En determinadas realizaciones de la presente divulgación, las una o más proyecciones o extensiones del árbol comprenden una base y una porción terminal, y, por ejemplo, la porción terminal se puede quitar de la porción de base, y la porción de base se puede quitar del árbol. En otras realizaciones, las proyecciones o extensiones son reemplazables en el mezclador termocinético, por ejemplo, en función del desgaste o de diferentes parámetros de lote. En una realización, las una o más proyecciones o extensiones del árbol comprenden una o más porciones faciales principales que tienen una anchura de al menos aproximadamente 1,905 cm (0,75 pulgadas), en un ángulo de entre 15 y 80 grados desde el plano del eje del árbol. En otras realizaciones, las una o más proyecciones o extensiones del árbol comprenden una o más porciones faciales principales que tienen una anchura de al menos aproximadamente 2,032 cm (0,80 pulgadas), 2,159 cm (0,85 pulgadas), 2,286 cm (0,90 pulgadas), 2,413 cm (0,95 pulgadas), 2,540 cm (1,0 pulgadas), 2,794 cm (1,1 pulgadas), 3,048 cm (1,2 pulgadas), 3,302 cm (1,3 pulgadas), 3,556 cm (1,4 pulgadas), 3,810 cm (1,5 pulgadas), 4,064 cm (1,6 pulgadas), 4,318 cm (1,7 pulgadas), 4,572 cm (1,8 pulgadas), 4,826 cm (1,9 pulgadas), 5,080 cm (2,0 pulgadas), 5,334 cm (2,1 pulgadas), 5,588 cm (2,2 pulgadas), 5,842 cm (2,3 pulgadas), 6,096 cm (2,4 pulgadas), 6,350 cm (2,5 pulgadas), 6,604 cm (2,6 pulgadas), 6,858 cm (2,7 pulgadas), 7,112 cm (2,8 pulgadas), 7,366 cm (2,9 pulgadas), 7,620 cm (3,0 pulgadas), 7,874 cm (3,1 pulgadas), 8,128 cm (3,2 pulgadas), 8,382 cm (3,3 pulgadas), 8,636 cm (3,4 pulgadas), 8,890 cm (3,5 pulgadas), 9,144 cm (3,6 pulgadas), 9,398 cm (3,7 pulgadas), 9,652 cm (3,8 pulgadas), 9,906 cm (3,9 pulgadas), 10,160 cm (4,0 pulgadas), 10,414 cm (4,1 pulgadas), 10,668 cm (4,2 pulgadas), 10,922 cm (4,3 pulgadas), 11,176 cm (4,4 pulgadas), 11,430 cm

(4,5 pulgadas), 11,684 cm (4,6 pulgadas), 11,938 cm (4,7 pulgadas), 12,192 cm (4,8 pulgadas), 12,446 cm (4,9 pulgadas), 12,700 cm (5,0 pulgadas) o superior, en un ángulo de aproximadamente 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 u 80 grados desde el plano del eje del árbol. En determinada realización, las una o más proyecciones o extensiones del árbol controlan la conversión de la energía del árbol de rotación administrada a las proyecciones o extensiones en energía de calentamiento dentro de las partículas que impactan en las proyecciones.

En otras realizaciones, estas dimensiones de una o más proyecciones o extensiones del árbol están diseñadas para aumentar el perfil de cizalla de la población de partículas resistentes a la cizalla en el lote, por ejemplo, para producir materiales compuestos esencialmente amorfos. En determinadas realizaciones, las dimensiones de una o más proyecciones o extensiones del árbol están diseñadas para producir materiales compuestos que son al menos aproximadamente 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 99 por ciento amorfos.

Breve descripción de las varias vistas de los dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente determinados aspectos de la presente divulgación. La divulgación puede entenderse mejor por referencia a uno o más de estos dibujos junto con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas en el presente documento.

- La FIG. 1. Una vista del ensamblaje del mezclador termocinético.
- La FIG. 2. Una vista despiezada del mezclador termocinético.
- La FIG. 3. Una vista en corte radial del árbol de una cámara de mezcla termocinética.
- La FIG. 4. Una vista despiezada de la cámara de mezcla termocinética.
- La FIG. 5. Análisis de la temperatura detectada por lotes, velocidad de rotación del árbol en rpm, y consumo de amperaje en el motor como una medida directamente proporcional de la entrada de energía en el lote en cualquier momento con una velocidad del árbol de rotación.
- La FIG. 6. Análisis de la temperatura detectada por lotes, velocidad de rotación del árbol en rpm, y consumo de amperaje en el motor como una medida directamente proporcional de la entrada de energía en el lote en cualquier momento con dos velocidades del árbol de rotación.
- La FIG. 7. Un diagrama de bloques gráfico de un proceso de mezclador termocinético a dos o más velocidades del árbol de rotación.
- La FIG. 8. Una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol de la técnica anterior.
- La FIG. 9. Una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol con un plano axial del árbol en un ángulo de aproximadamente 15 grados.
- La FIG. 10. Una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol con un plano axial del árbol en un ángulo de aproximadamente 30 grados.
- La FIG. 11. Una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol con un plano axial del árbol en un ángulo de aproximadamente 45 grados.
- La FIG. 12. Una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol con un plano axial del árbol en un ángulo de aproximadamente 60 grados.
- La FIG. 13. Un diseño alternativo de una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol.
- La FIG. 14. Un diseño alternativo de una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol.
- La FIG. 15. Un diseño alternativo de una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol.
- La FIG. 16. Un diseño alternativo de una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol.
- La FIG. 17. Un diseño alternativo de una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol.

La FIG. 18. Un diseño alternativo de una sección transversal de una porción facial principal de una extensión del árbol.

La FIG. 19. Una vista despiezada del mezclador termocinético que muestra piezas de revestimiento interior.

La FIG. 20. Una vista lateral generalizada de la interacción de la cara superior de una extensión del árbol con una superficie interior de una cámara de mezcla.

La FIG. 21. Una vista en perspectiva de una extensión del árbol con longitudes de trayectoria de cara superior variables.

La FIG. 22. Un diseño alternativo de una cara frontal de una extensión del árbol.

La FIG. 23. Un diagrama de flujo que describe la realización alternativa de la invención.

La FIG. 24. Un diagrama de flujo del proceso de alto nivel de la realización alternativa de la invención que usa un punto de ajuste disparador para aumentar la tasa de rotación del árbol y/o detener la mezcla termocinética.

La FIG. 25. Gráfico de análisis de un solo lote de velocidad de un árbol que muestra la temperatura detectada en grados centígrados y la velocidad de rotación del árbol en rpm frente al tiempo de proceso, donde el proceso se detiene en una estabilización de la temperatura detectada.

La FIG. 26. Gráfico de análisis de un solo lote de velocidad de un árbol que muestra la temperatura detectada en grados centígrados y la velocidad de rotación del árbol en rpm frente al tiempo de proceso, donde el proceso se detiene después de una estabilización de la temperatura detectada en un segundo período de tiempo o una reducción detectada de la cristalinidad.

La FIG. 27. Gráfico de análisis de un lote de velocidad de dos árboles que muestra la temperatura detectada en grados centígrados y la velocidad de rotación del árbol en rpm frente al tiempo del proceso, donde la velocidad del árbol aumenta a una estabilización de la temperatura detectada y el proceso se detiene a la temperatura detectada, segundo tiempo de velocidad o una reducción detectada de la cristalinidad.

Descripción detallada de la invención

Aunque la realización y el uso de diferentes realizaciones de la presente divulgación se analizan en detalle a continuación, debe apreciarse que la presente divulgación proporciona muchos conceptos inventivos que pueden incorporarse en una amplia variedad de contextos. Los aspectos y las realizaciones específicos analizados en el presente documento son simplemente ilustrativos de formas de hacer y usar la divulgación, y no limitan el alcance de la divulgación.

Para facilitar la comprensión de esta divulgación, a continuación, se definen varios términos. Los términos definidos en el presente documento tienen significados como los comúnmente entendidos por un experto habitual en la materia de las áreas relevantes para la presente divulgación. Los términos como "un", "una" y "el/la" no pretenden referirse únicamente a una entidad en singular, Sino que incluyen la clase general de la que se puede usar un ejemplo específico como ilustración. Con respecto a los valores o intervalos mencionados en el presente documento, el término "aproximadamente" pretende capturar variaciones por encima y por debajo del número indicado que pueden lograr esencialmente los mismos resultados que el número indicado. En la presente divulgación, cada uno de los intervalos indicados de diferentes maneras está destinado a ser continuo para incluir cada parámetro numérico entre el valor mínimo y máximo establecido de cada intervalo. Por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 incluye aproximadamente 1, 1, aproximadamente 2, 2, aproximadamente 3, 3, aproximadamente 4 y 4. La terminología del presente documento se usa para describir realizaciones específicas de la divulgación, pero su uso no delimita la divulgación, excepto como se describe en las reivindicaciones.

Como se usa en el presente documento, la expresión "preparación termocinética de compuestos" o "PTC" se refiere a un método de mezcla termocinética hasta que se obtiene la combinación por fusión. La PTC también puede describirse como un proceso de mezcla termocinética en el que el procesamiento finaliza en algún momento antes de la aglomeración.

Como se usa en el presente documento, la expresión "porción facial principal" se refiere a la "cara superior" de una extensión de árbol. La cara superior de una extensión de árbol es la cara que mira hacia la pared interior de la cámara de mezcla de un mezclador termocinético.

Como se usa en el presente documento, la expresión "temperatura de transición de cizalla" se refiere al punto en el que la entrada de energía adicional no produce un aumento inmediato de la temperatura.

Como se usa en el presente documento, la expresión "un material compuesto homogéneo, heterogéneo o

heterogéneamente homogéneo o un material compuesto amorfo" se refiere a las diversas composiciones que se pueden preparar usando el método de PTC.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "composición heterogéneamente homogénea" se refiere a una composición de material que tiene al menos dos materiales diferentes que están distribuidos igual y uniformemente por todo el volumen.

10 Como se usa en el presente documento, "biodisponibilidad" es un término que significa el grado en que un fármaco se vuelve disponible para el tejido diana tras su administración en el cuerpo. La mala biodisponibilidad es un problema importante que se encuentra en el desarrollo de composiciones farmacéuticas, particularmente, las que contienen un principio activo que no es muy soluble. En determinadas realizaciones, tales como las formulaciones de proteínas, las proteínas pueden ser solubles en agua, poco solubles, no muy solubles o no solubles. El experto en la materia reconocerá que se pueden usar diferentes metodologías para aumentar la solubilidad de las proteínas, p. ej., el uso de diferentes disolventes, excipientes, vehículos, la formación de proteínas de fusión, la manipulación dirigida de la secuencia de aminoácidos, glicosilación, lipidación, degradación, combinación con una o más sales y la adición de diferentes sales.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares, composiciones, materiales, excipientes, vehículos y similares que no producen una reacción adversa alérgica o similar cuando se administran a seres humanos en general.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "ingrediente farmacéutico activo" o "IFA" es intercambiable con los términos "fármaco", "producto farmacéutico", "medicamento", "líquido", "ingrediente biológico" o "principio activo". Como se usa en el presente documento, un "IFA" es cualquier componente destinado a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, la curación, la mitigación, el tratamiento o la prevención de enfermedades, o para afectar a la estructura o cualquier función del cuerpo de los seres humanos u otros animales. En determinadas realizaciones, la solubilidad acuosa del IFA puede ser poco soluble.

30 Los ejemplos de IFA que se pueden utilizar en la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, antibióticos, analgésicos, vacunas, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos, agentes antifúngicos, agentes antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, supresores del apetito, modificadores de la respuesta biológica, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, agentes anticonceptivos, suplementos dietéticos, vitaminas, minerales, lípidos, sacáridos, metales, aminoácidos (y precursores), ácidos nucleicos y precursores, agentes de contraste, agentes de diagnóstico, agonistas del receptor de la dopamina, agentes para la disfunción eréctil, agentes para la fertilidad, agentes gastrointestinales, hormonas, inmunomoduladores, agentes antihipercalemia, estabilizantes de mastocitos, relajantes musculares, agentes nutricionales, agentes oftálmicos, agentes de osteoporosis, agentes psicoterapéuticos, agentes parasimpaticomiméticos, agentes parasimpatolíticos, agentes respiratorios, agentes hipnóticos sedantes, agentes para la piel y las membranas mucosas, agentes para dejar de fumar, esteroides, agentes simpaticolíticos, agentes de las vías urinarias, relajantes uterinos, agentes vaginales, vasodilatadores, antihipertensivos, hipertiroideos, antihipertiroideos, antiasmáticos y agentes para el vértigo. En determinadas realizaciones, el IFA es un fármaco poco soluble en agua o un fármaco con un alto punto de fusión.

45 El IFA se puede encontrar en forma de una o más sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, derivados, análogos, profármacos y solvatos de los mismos. Como se usa en el presente documento, por "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende un compuesto formado por la interacción de un ácido y una base, estando los átomos de hidrógeno del ácido reemplazados por el ion positivo de la base. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato. Otro método para definir las sales iónicas puede ser en forma de un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de bases incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco; y aminos orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo; dicitclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alkilaminas inferiores), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alkil inferior-N-(hidroxialquil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos, tales como arginina, lisina, y similares.

60 Hay disponible una variedad de vías de administración para administrar los IFA a un paciente que lo necesite. La vía seleccionada en particular dependerá del fármaco seleccionado en particular, del peso y de la edad del paciente, y la dosis requerida para el efecto terapéutico. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria. Los IFA adecuados para su uso de acuerdo con la presente divulgación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, derivados, análogos, profármacos y solvatos de los mismos, se pueden administrar solos, pero, en general, se administrarán mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional.

Los IFA se pueden usar en una variedad de modalidades de aplicación, incluida la administración oral en forma de comprimidos, cápsulas o suspensiones; administración pulmonar y nasal; administración tópica en forma de emulsiones, pomadas o cremas; administración transdérmica; y administración parenteral en forma de suspensiones, microemulsiones o depósito. Como se usa en el presente documento, el término "parenteral" incluye las vías de administración subcutánea, intravenosa, intramuscular o de infusión.

Los excipientes y adyuvantes que se pueden usar en las composiciones y los materiales compuestos desvelados en el presente documento, si bien pueden tener alguna actividad por derecho propio, por ejemplo, antioxidantes, en general, se definen para esta aplicación en forma de compuestos que potencian la eficiencia y/o eficacia de los principios activos. También es posible tener más de un principio activo en una solución determinada, de modo que las partículas formadas contengan más de un principio activo.

Tal como se ha indicado, se pueden usar excipientes y adyuvantes para mejorar la eficacia y eficiencia de los IFA. Son ejemplos no limitantes de compuestos que se pueden incluir los aglutinantes, crioprotectores, lioprotectores, tensioactivos, cargas, estabilizantes, polímeros, inhibidores de proteasas, antioxidantes y potenciadores de la absorción. Los excipientes se pueden seleccionar para modificar la función pretendida del principio activo mejorando el flujo o la biodisponibilidad, o para controlar o retrasar la liberación del IFA. Los ejemplos no limitantes específicos incluyen: sacarosa, trehalosa, Span 80, Tween 80, Brij 35, Brij 98, Pluronic, sucroéster 7, sucroéster 11, sucroéster 15, laurilsulfato de sodio, ácido oleico, laureth-9, laureth-8, ácido láurico, vitamina E TPGS, Gelucire 50/13, Gelucire 53/10, Labrafil, dipalmitoil fosfaditil colina, ácido glicólico y sales, ácido desoxicólico y sales, fusidato de sodio, ciclodextrinas, polietilenglicoles, labrasol, alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidonas y tiloxapol. Usando el proceso de la presente divulgación, se puede modificar la morfología de los principios activos, produciendo micropartículas y nanopartículas muy porosas.

Los aglutinantes térmicos ilustrativos que se pueden usar en las composiciones y los materiales compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, óxido de polietileno; óxido de polipropileno; polivinilpirrolidona; polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo; copolímeros de acrilato y metacrilato; polietileno; policaprolactona; polietileno-co-polipropileno; alquilcelulosas tales como metilcelulosa; hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa; hidroxialquil-alquilcelulosas tales como hidroxietil-metilcelulosa e hidroxipropil-metilcelulosa; almidones, pectinas; polisacáridos tales como tragacanto, goma arábiga, goma guar y goma de xantano. Una realización del aglutinante es poli(óxido de etileno) (PEO), que puede adquirirse comercialmente de empresas como Dow Chemical Company, que comercializa PEO con grados ilustrativos de la marca registrada POLY OX™ que pueden incluir WSR N80, que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 200.000; 1.000.000; y 2.000.000.

Los grados adecuados de PEO también se pueden caracterizar por la viscosidad de las soluciones que contienen concentraciones fijas de PEO, tales como, por ejemplo:

POLYOX Resina NF soluble en agua	Intervalo de viscosidad solución acuosa a 25 °C, mPa*s
Resina soluble en agua POLYOX NF WSR N-10	30-50 (solución al 5 %)
Resina soluble en agua POLYOX NF WSR N-80	55-90 (solución al 5 %)
Resina soluble en agua POLYOX NF WSR N-750	600-1.200 (solución al 5 %)
Resina soluble en agua POLYOX NF WSR-205	4.500-8.800 (solución al 5 %)
Resina soluble en agua POLYOX NF WSR-1105	8.800-17.600 (solución al 5 %)
Resina soluble en agua POLYOX NF WSR N-12K	400-800 (solución al 2 %)
Resina soluble en agua POLYOX NF WSR N-60K	2.000-4.000 (solución al 2 %)
Resina soluble en agua POLYOX NF WSR-301	1.650-5.500 (solución al 1 %)
Resina soluble en agua POLYOX NF WSR	5.500-7.500 (solución al 1 %)
Coagulante	
Resina soluble en agua POLYOX NF WSR-303	7.500-10.000 (solución al 1 %)

Los aglutinantes térmicos adecuados que pueden requerir o no un plastificante incluyen, por ejemplo, Eudragit™ RS PO, Eudragit™ S100, Kollidon SR (copolímero de poli(acetato de vinilo)-co-poli(vinilpirrolidona)), Ethocel™ (etilcelulosa), HPC (hidroxipropilcelulosa), butirato acetato de celulosa, poli(vinilpirrolidona) (PVP), poli(etilenglicol) (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), poli(alcohol vinílico) (PVA), hidroxipropil -etilcelulosa (HPMC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (CMC), copolímero de éster de ácido dimetilaminoetil-metacrilato metacrílico, copolímero de etilacrilato-metilmetacrilato (GAMMA), C-5 o 60 SH-50 (Shin-Etsu Chemical Corp.), acetato ftalato de celulosa (CAP), trimelitato de acetato de celulosa (CAT), ftalato de poli(acetato de vinilo) (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), copolímero de poli(metacrilato etilacrilato) (1:1) (MA-EA), copolímero de poli(metacrilato metilmetacrilato) (1:1) (MA-MMA), copolímero de poli(metacrilato metilmetacrilato) (1:2), Eudragit L-30-D™ (MA-EA, 1:1), Eudragit L-100-55™ (MA-EA, 1:1), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPM-CAS), Coateric™ (PVAP), Aquateric™ (CAP) y AQUACOAT™ (HPMCAS), policaprolactona, almidones,

pectinas; polisacáridos tales como tragacanto, goma arábiga, goma guar y goma de xantano.

El vehículo estabilizante y no solubilizante también puede contener diferentes excipientes funcionales, tales como: polímero hidrófilo, antioxidante, superdisgregante, tensioactivo que incluye moléculas anfifílicas, agente humectante, agente estabilizante, retardante, excipiente funcional similar, o una combinación de los mismos, y plastificantes que incluyen ésteres de citrato, polietilenglicoles, PG, triacetina, dietilftalato, aceite de ricino y otros conocidos por los expertos en la materia. El material extruido también puede incluir un agente acidificante, adsorbente, agente alcalinizante, agente tamponante, colorante, aromatizante, agente edulcorante, diluyente, opacificante, agente formador de complejos, aroma, conservante o una combinación de los mismos.

Los polímeros hidrófilos ilustrativos que pueden ser un vehículo polimérico primario o secundario que puede incluirse en los materiales compuestos o en la composición desvelados en el presente documento incluyen poli(alcohol vinílico) (PVA), polietilen-polipropilenglicol (p. ej., POLOXAMER™), carbómero, policarbófilo o quitosano. Los polímeros hidrófilos para usar con la presente divulgación también pueden incluir uno o más de entre hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, gomas naturales tales como goma guar, goma de acacia, goma de tragacanto o goma de xantano y povidona. Los polímeros hidrófilos también incluyen óxido de polietileno, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboxipolimetileno, polietilenglicol, ácido algínico, gelatina, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidonas, poli(acrilamidas, polimetacrilamidas, polifosfazinas, polioxazolidinas, poli(ácidos hidroxialquilcarboxílicos), alginatos de carragenato, carbómero, alginato de amonio, alginato de sodio o mezclas de los mismos.

Por "liberación inmediata" se entiende una liberación de un agente activo a un entorno durante un período de segundos a no más de aproximadamente 30 minutos una vez que ha comenzado la liberación, y la liberación comienza no más de aproximadamente 2 minutos después de la administración. Una liberación inmediata no presenta un retardo significativo en la liberación del fármaco.

Por "liberación rápida" se entiende la liberación de un agente activo a un entorno durante un período de 1-59 minutos o de 0,1 minutos a tres horas una vez que la liberación ha comenzado, y la liberación puede comenzar unos minutos después de la administración o después de la espiración de un período de retardo (tiempo de desfase) después de la administración.

Como se usa en el presente documento, la expresión perfil de "liberación prolongada" adopta la definición ampliamente reconocida en la técnica de las ciencias farmacéuticas. Una forma farmacéutica de liberación prolongada liberará el fármaco (es decir, el agente activo o IFA) a una velocidad esencialmente constante durante un período de tiempo prolongado o se liberará una cantidad esencialmente constante de fármaco de forma incremental durante un período prolongado de tiempo. En general, un comprimido de liberación prolongada produce una reducción de al menos dos veces en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado en una forma farmacéutica convencional (p. ej., una solución o formas farmacéuticas sólidas convencionales de liberación rápida).

Por "liberación controlada" se entiende una liberación de un agente activo a un entorno durante un período de aproximadamente ocho horas hasta aproximadamente 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, un día o más de un día. Por "liberación sostenida" se entiende una liberación prolongada de un agente activo para mantener un nivel de fármaco constante en la sangre o el tejido diana de un sujeto a quien se administra el dispositivo.

La expresión "liberación controlada", en lo que respecta a la liberación de fármacos, incluye las expresiones "liberación prolongada", "liberación extendida", "liberación sostenida" o "liberación lenta", como estas expresiones se usan en las ciencias farmacéuticas. Una liberación controlada puede comenzar unos minutos después de la administración o tras la espiración de un período de retardo (tiempo de desfase) después de la administración.

Una forma farmacéutica de liberación lenta es aquella que proporciona una velocidad de liberación lenta del fármaco, de modo que el fármaco se libera de forma lenta y aproximadamente continua durante un período de 3 h, 6 h, 12 h, 18 h, un día, 2 o más días, una semana, o 2 o más semanas, por ejemplo.

La expresión "liberación mixta", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente farmacéutico que incluye dos o más perfiles de liberación para uno o más ingredientes farmacéuticos activos. Por ejemplo, la liberación mixta puede incluir una porción de liberación inmediata y una porción de liberación prolongada, cada una de las cuales puede ser el mismo IFA o cada una puede ser un IFA diferente.

Una forma farmacéutica de liberación programada es aquella que comienza a liberar el fármaco tras un período de tiempo predeterminado, medido desde el momento de la exposición inicial al entorno de uso.

Una forma farmacéutica de liberación con diana específica se refiere, en general, a una forma farmacéutica oral que está diseñada para administrar un fármaco a una determinada parte del tracto gastrointestinal de un sujeto. Una forma farmacéutica con diana específica ilustrativa es una forma farmacéutica entérica que administra un fármaco en el tracto intestinal medio a inferior, pero no en el estómago o la boca del sujeto. Otras formas farmacéuticas con diana específica pueden administrarse a otras secciones del tracto gastrointestinal, tales como el estómago, yeyuno, ileon,

duodeno, ciego, intestino grueso, intestino delgado, colon o recto.

Por "liberación retardada" se entiende que la liberación inicial del fármaco se produce después de la espiración de un período de retardo (o desfase) aproximado. Por ejemplo, si la liberación del fármaco de una composición de liberación prolongada se retrasa dos horas, entonces, la liberación del fármaco comienza aproximadamente dos horas después de la administración de la composición o forma farmacéutica, a un sujeto. En general, una liberación retardada es opuesta a una liberación inmediata, en donde la liberación del fármaco comienza no más de unos cuantos minutos después de la administración. En consecuencia, el perfil de liberación del fármaco de una determinada composición puede ser una liberación retardada-prolongada o una liberación retardada-rápida. Un perfil de liberación "retardada-prolongada" es aquella en donde la liberación prolongada del fármaco comienza tras la espiración de un período de retardo inicial. Un perfil de liberación "retardada-rápida" es aquel en donde la liberación rápida del fármaco comienza tras la espiración de un período de retardo inicial.

Una forma farmacéutica de liberación pulsátil es aquella que proporciona pulsos de alta concentración de principio activo, intercalados con valles de baja concentración. Un perfil pulsátil que contiene dos máximos puede describirse como "bimodal". Un perfil pulsátil de más de dos máximos puede describirse como multimodal.

Un perfil de liberación de pseudo primer orden es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de primer orden. Un perfil de liberación de primer orden es característico del perfil de liberación de una forma farmacéutica que libera un porcentaje constante de una carga inicial de fármaco por unidad de tiempo.

Un perfil de liberación de orden pseudo cero es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de orden cero. Un perfil de liberación de orden cero es característico del perfil de liberación de una forma farmacéutica que libera una cantidad constante de fármaco por unidad de tiempo.

Los compuestos o las composiciones resultantes que se desvelan en el presente documento también pueden formularse para presentar una velocidad de disolución potenciada de un fármaco formulado poco soluble en agua.

A continuación, se muestra un ejemplo de una composición o formulación que tiene un perfil de liberación estable. Se preparan dos comprimidos que tienen la misma formulación. El primer comprimido se almacena durante un día bajo un primer conjunto de condiciones y el segundo comprimido se almacena durante cuatro meses bajo el mismo primer conjunto de condiciones. El perfil de liberación del primer comprimido se determina después del único día de almacenamiento, y el perfil de liberación del segundo comprimido se determina tras los cuatro meses de almacenamiento. Si el perfil de liberación del primer comprimido es aproximadamente el mismo que el perfil de liberación del segundo comprimido, entonces se considera que la formulación de comprimido/película tiene un perfil de liberación estable.

A continuación, se muestra otro ejemplo de una composición o formulación que tiene un perfil de liberación estable. Se preparan los comprimidos A y B, comprendiendo cada uno una composición de acuerdo con la presente divulgación, y se preparan los comprimidos C y D, comprendiendo cada uno una composición que no se ajusta a la presente divulgación. Cada uno de los comprimidos A y C se almacena durante un día en un primer conjunto de condiciones, y cada uno de los comprimidos B y D se almacena durante tres meses en el mismo primer conjunto de condiciones. Se determina el perfil de liberación para cada uno de los comprimidos A y C tras un solo día de almacenamiento, y los perfiles de liberación se designan A y C, respectivamente. Se determina el perfil de liberación para cada comprimido B y D tras los tres meses de almacenamiento, y los perfiles de liberación se designan B y D, respectivamente. Se cuantifican las diferencias entre los perfiles de liberación A y B al igual que las diferencias entre los perfiles de liberación C y D. Si la diferencia entre los perfiles de liberación A y B es inferior a la diferencia entre los perfiles de liberación C y D, se entiende que los comprimidos A y B proporcionan un perfil de liberación estable o más estable.

Específicamente, se puede usar el proceso de PTC para una o más de las siguientes aplicaciones farmacéuticas.

Dispersión de uno o más IFA, en donde el IFA es una molécula orgánica pequeña, una proteína, un péptido o un ácido polinucleico; en materiales poliméricos y/o no poliméricos farmacéuticamente aceptables con el fin de administrar el IFA a un paciente a través de vías de administración oral, pulmonar, parenteral, vaginal, rectal, uretral, transdérmica o tópica.

Dispersión de uno o más IFA, en donde el IFA es una molécula orgánica pequeña, una proteína, un péptido o un ácido polinucleico; en materiales poliméricos y/o no poliméricos farmacéuticamente aceptables con el fin de mejorar la administración oral del IFA mejorando la biodisponibilidad del IFA, prolongar la liberación del IFA, dirigir la liberación del IFA a sitios específicos del tracto gastrointestinal, retrasar la liberación del IFA o producir sistemas de liberación pulsátil para el IFA.

Dispersión de uno o más IFA, en donde el IFA es una molécula orgánica pequeña, una proteína, un péptido o un ácido polinucleico; en materiales poliméricos y/o no poliméricos farmacéuticamente aceptables con el fin de crear dispositivos de administración de implantes de liberación controlada, bioerosionables o biodegradables.

- Producción de dispersiones sólidas de IFA termolábiles mediante el procesamiento a bajas temperaturas durante períodos muy breves.
- 5 Producción de dispersiones sólidas de IFA en polímeros y excipientes termolábiles mediante procesamiento a bajas temperaturas durante períodos muy breves.
- Conversión en amorfo de un IFA orgánico pequeño mientras se dispersa en un sistema portador de excipientes polimérico, no polimérico o combinado.
- 10 Molienda en seco de IFA cristalino para reducir el tamaño de partícula del material a granel.
- Molienda en húmedo de IFA cristalino con un disolvente farmacéuticamente aceptable para reducir el tamaño de partícula del material a granel.
- 15 Molienda en estado fundido de un IFA cristalino con uno o más excipientes farmacéuticos fundidos que tienen una miscibilidad limitada con el IFA cristalino para reducir el tamaño de partícula del material a granel.
- 20 Molienda de IFA cristalino en presencia de excipiente polimérico o no polimérico para crear mezclas ordenadas donde las partículas finas del fármaco se adhieren a la superficie de las partículas del excipiente y/o las partículas del excipiente se adhieren a la superficie de las partículas finas del fármaco.
- Producción de materiales compuestos heterogéneamente homogéneos o materiales compuestos amorfos de dos o más excipientes farmacéuticos para su procesamiento posterior, p. ej., molienda y tamizado, que se utilizan posteriormente en operaciones farmacéuticas secundarias bien conocidas por los expertos en la materia, p. ej., recubrimiento pelicular, formación de comprimidos, granulación en húmedo y granulación en seco, compactación con rodillos, extrusión de fusión en caliente, granulación en fusión, moldeo por compresión, llenado de cápsulas y moldeo por inyección.
- 25 Producción de materiales compuestos miscibles, monofásicos, de dos o más materiales farmacéuticos previamente considerados inmiscibles para su utilización en una etapa de procesamiento secundario, p. ej., extrusión de fusión, recubrimiento pelicular, formación de comprimidos y granulación.
- 30 Materiales poliméricos preplastificantes para uso posterior en operaciones de recubrimiento pelicular o extrusión de fusión.
- 35 Conversión en amorfo de un polímero farmacéutico cristalino o semicristalino, que se puede usar como vehículo para un IFA en el que el carácter amorfo mejora la velocidad de disolución del material compuesto de IFA-polímero, la estabilidad del material compuesto de IFA-polímero y/o la miscibilidad del IFA y del polímero.
- 40 Desagregación y dispersión de las partículas diseñadas en un vehículo polimérico sin alterar las propiedades de las partículas diseñadas.
- 45 Mezcla simple de un IFA en forma de polvo con uno o más excipientes farmacéuticos.
- Producción de materiales compuestos que comprenden uno o más IFA de alto punto de fusión y uno o más polímeros termolábiles sin el uso de agentes de procesamiento.
- 50 Dispersión homogénea de un agente colorante o un agente opacificante dentro de un vehículo polimérico o una mezcla de excipientes.
- En la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la presente divulgación, se hace referencia a las figuras de los dibujos, en los que el mismo número se refiere a una parte idéntica o similar de diferentes figuras.
- 55 La presente divulgación se dirige a un nuevo mezclador termocinético y proceso de mezcla que puede mezclar componentes sensibles al calor o termolábiles sin producir una degradación térmica sustancial. En particular, la divulgación es útil en el procesamiento de mezclas que incluyen componentes termolábiles cuya exposición a una temperatura de fusión o una entrada de calor acumulativa durante un período de tiempo definido produce la degradación. Una realización de la presente divulgación se dirige a un método para una mezcla fundida continua de una mezcla autocalentada en la cámara de mezcla de un mezclador termocinético de alta velocidad, donde una primera velocidad se cambia a mitad del proceso a una segunda velocidad al lograr un primer parámetro de proceso deseado o predeterminado. En otras realizaciones, la segunda velocidad se cambia a mitad del proceso a una tercera velocidad al lograr un segundo parámetro de proceso deseado o predeterminado. Los cambios de velocidad adicionales también están dentro del alcance de la presente divulgación, según lo dictado por el número de parámetros de procesamiento deseados o predeterminados necesarios para producir la composición o el material compuesto deseado.
- 60
- 65

Este proceso es especialmente aplicable para producir dispersiones sólidas de IFA termolábiles mediante el procesamiento a bajas temperaturas durante períodos muy breves a múltiples velocidades, producir dispersiones sólidas de IFA en polímeros y excipientes termolábiles mediante el procesamiento a bajas temperaturas durante períodos muy breves a múltiples velocidades, producir dispersiones sólidas de IFA en excipientes termolábiles mediante el procesamiento a bajas temperaturas durante períodos muy breves a múltiples velocidades, y producir dispersiones sólidas de polímeros sensibles al calor mediante el procesamiento a bajas temperaturas durante períodos relativamente breves a múltiples velocidades.

Una realización es usar dos o más velocidades diferentes durante el procesamiento termocinético de un lote para reducir el tiempo de procesamiento requerido tras alcanzarse una temperatura de transición de cizalla de una parte del lote. Otra realización es usar dos o más velocidades diferentes durante el procesamiento termocinético de un lote para reducir el tiempo de procesamiento requerido cuando el lote alcanza una temperatura tras la que una cantidad sustancial de calor generada mediante el contacto por fricción con las extensiones del árbol y/o una superficie interior de la cámara de mezcla produce la degradación térmica de uno o más componentes del lote, y reduce la velocidad. Otra realización más es usar dos o más velocidades diferentes durante el procesamiento termocinético de un lote para reducir el tiempo de procesamiento requerido cuando el lote alcanza una temperatura tras la que, a continuación una cantidad sustancial de calor generada mediante el contacto por fricción con las extensiones del árbol y/o una superficie interior de la cámara de mezcla no produce un cambio de temperatura total para el lote. Otra realización más es proporcionar un método de procesamiento termocinético que usa dos velocidades para reducir la degradación térmica de polímeros o componentes termolábiles o sensibles al calor de un lote procesado de este modo.

En una realización, al menos una parte de un lote de la cámara de mezcla del mezclador de alta velocidad comprende componentes sensibles al calor o termolábiles cuya exposición a una temperatura límite o límite de entrada de calor acumulativo durante un período de tiempo definido debe evitarse o limitarse sustancialmente para obtener un lote mezclado fundido con degradación aceptable de los componentes sensibles al calor o termolábiles. En esta realización, al menos uno de los cambios de velocidad entre el inicio y el final del proceso se realiza de manera que no se supere la temperatura límite o el límite de entrada de calor, conservando así los componentes sensibles al calor o termolábiles en la composición o el material compuesto.

Los componentes termolábiles incluyen, pero sin limitación, IFA, excipientes o polímeros termolábiles. Los polímeros sensibles al calor incluyen, pero sin limitación, nylon, tereftalato de politrimetileno, polibuteno-1, tereftalato de polibutileno, tereftalato de polietileno, poliolefinas tales como polipropileno y polietileno de alta o baja densidad, y mezclas o copolímeros de los mismos, polímeros que pueden estar sujetos a deficiencias de polímeros en la superficie y en masa, así como a limitaciones de extrusión. Otros polímeros sensibles al calor incluyen poli(metacrilato de metilo), poliacetato, poliionómero, copolímero de EVA, acetato de celulosa, cloruro de polivinilo duro y poliestireno o copolímeros de los mismos. Se puede seleccionar una temperatura límite en el proceso desvelado para tales polímeros sensibles al calor manteniendo la temperatura detectada de un lote dentro de un intervalo aceptable desde la temperatura de degradación bien conocida para ese polímero, tal como aproximadamente 5, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 grados centígrados a partir de una temperatura a la que se sabe en la técnica que los polímeros sensibles al calor comienzan a sufrir la degradación de un parámetro de proceso deseado.

Una realización de la presente divulgación es un método para mezclar y fundir de manera continua una mezcla autocalentada en la cámara de mezcla de un mezclador de alta velocidad, donde una primera velocidad se cambia a mitad del procesamiento a una segunda velocidad al lograr un primer parámetro de proceso deseado o predeterminado. En una realización, se mantiene la segunda velocidad hasta que se alcanza un parámetro de proceso final deseado o predeterminado, tras lo que se detiene la rotación del árbol y se extrae o se expulsa un lote mezclado por fusión de la cámara de mezcla para su posterior procesamiento. El árbol funciona a una o más velocidades de rotación intermedias entre el cambio a la segunda velocidad y la detención de la rotación del árbol. Los parámetros del proceso que determinan los cambios de velocidad del árbol están predeterminados, y se pueden detectar y mostrar, calcular, inferir o establecer de otro modo con certeza razonable, de modo que el/los cambio/s de velocidad se realice/n durante un solo procesamiento rotacionalmente continuo de un lote en una cámara de mezcla del mezclador de alta velocidad. Los parámetros del proceso incluyen, sin limitación, la temperatura, las rpm del motor, el consumo de amperaje y el tiempo.

Esta divulgación también se dirige a un mezclador termocinético que puede mezclar componentes sensibles al calor o termolábiles sin una degradación térmica sustancial. Una realización del mezclador termocinético tiene un motor de alta potencia que impulsa la rotación de un árbol horizontal con protuberancias dentadas que se extienden hacia fuera de forma normal al eje de rotación del árbol. El árbol está conectado a un motor de accionamiento. La parte del árbol que contiene las protuberancias está contenida dentro de un recipiente cerrado donde tiene lugar la operación de preparación de compuestos, es decir, una cámara de mezcla termocinética. La alta velocidad de rotación del árbol junto con el diseño de las protuberancias del árbol confiere energía cinética a los materiales que se procesan. Un sensor de temperatura detecta la temperatura dentro de la cámara de mezcla termocinética. Una vez que se detecta una temperatura establecida, una primera velocidad se cambia a una segunda velocidad.

La FIG. 1 muestra una vista de una realización del conjunto mezclador termocinético desvelado. Un sensor de

temperatura 20 está conectado a una cámara de mezcla CM termocinética. El sensor de temperatura 20 proporciona información a un controlador lógico programable 20a que aparece en una pantalla 20b del controlador lógico programable. Un motor de accionamiento 15 controla la velocidad del árbol que gira a través de la cámara de mezcla CM. El motor de accionamiento 15 está controlado por un accionamiento 20c de frecuencia variable. El accionamiento 20c de frecuencia variable también proporciona información al controlador lógico programable 20a que aparece en la pantalla 20b del controlador lógico programable. Cuando se cumple un parámetro de proceso deseado, el controlador lógico programable 20a envía una señal al accionamiento 20c de frecuencia variable para que cambie la frecuencia de la energía eléctrica suministrada al motor de accionamiento 15. El motor de accionamiento 15 cambia la velocidad del árbol. El sensor de temperatura 20 puede ser un sensor de radiación emitida por los componentes del lote.

La FIG. 2 muestra una vista despiezada de una realización del mezclador termocinético. Un bastidor 1 soporta componentes asociados de manera que un conjunto de árbol 2 se inserta en un eje de un orificio del árbol a través de la placa terminal 3 y un orificio de tornillo de alimentación a través de la placa terminal 4, definiendo las dos placas terminales los extremos circundantes de un cilindro de cámara de mezcla, la parte inferior del cilindro definida por la superficie interior de la carcasa inferior 5. La carcasa inferior 5 comprende una abertura de salida cerrada durante el funcionamiento con la puerta de descarga 6. La carcasa superior 7 comprende una parte superior del cilindro de la superficie interior de la cámara de mezcla. La carcasa de alimentación 8 está adaptada para permitir la alimentación de material al tornillo de alimentación del conjunto de árbol de modo que dicho material sea, en combinación con la rotación del tornillo de alimentación, forzado por compresión a la cámara de mezcla desde una alimentación externa. La puerta 6 se cierra de forma giratoria alrededor del pasador pivote 9 de la puerta de descarga. La placa terminal 3 tiene unida un cilindro 18 de piñón y cremallera con un espaciador 10 interpuesto. En la parte superior de la carcasa 7 se monta un soporte 11 con el que se sostiene un sensor 20 de temperatura por infrarrojos para la cámara de mezcla. El protector 12 de la puerta protege la puerta 6 a veces a altas temperaturas del contacto humano accidental con el material desprendido. El protector giratorio 13 y el protector 14 del acoplamiento de transmisión protegen a los operadores humanos del contacto con los componentes giratorios durante el funcionamiento. El motor de accionamiento 15 es preferentemente un motor eléctrico con suficiente potencia para realizar la operación desvelada. Los bloques de apoyo 16 y 17 soportan el conjunto del árbol 2.

En un ejemplo de un sistema en el que los parámetros del proceso que determinan los cambios de velocidad del árbol se miden en la cámara de mezcla y/o el motor de accionamiento, la FIG. 7 muestra un diagrama de flujo de bloques del proceso desvelado donde una cámara de mezcla CM está conectada por un árbol a un motor de accionamiento 42, donde un accionamiento 41 de frecuencia variable controla la velocidad de rotación del motor de accionamiento 42. En determinadas realizaciones, la velocidad del árbol puede ser de 0 a 5000 rpm. Además, un controlador lógico programable 40 determina y lleva a cabo un cambio en la velocidad del árbol de rotación usando un accionamiento 41 de frecuencia variable de acuerdo con el proceso desvelado. El controlador lógico programable 40 comprende puntos de ajuste introducidos por un usuario para determinar la necesidad de cambiar la velocidad del árbol de rotación en el motor de accionamiento 42 y para transmitir al accionamiento 41 de frecuencia variable un comando para cambiar tal velocidad tras la aplicación del procesamiento de rotación de la carga del lote a la cámara de mezcla. El controlador lógico programable puede llevar incorporado un microprocesador que comprenda una memoria que tenga incorporado un programa de control adaptado para actuar tras el logro de los puntos de ajuste introducidos por un usuario que dependen de los datos del sensor transmitidos desde el motor de accionamiento 42 y/o la cámara de mezcla CM, e incluyen una interfaz de usuario tal como una pantalla del controlador lógico programable para que un usuario observe el tiempo de funcionamiento y/o los datos del sensor transmitidos desde el motor de accionamiento 42 y/o la cámara de mezcla CM. El controlador lógico programable comprende opcionalmente un método para que un usuario cambie directamente las velocidades del árbol de motor al considerar los parámetros de proceso predeterminados (tales como el tiempo de funcionamiento) o al comparar los parámetros de proceso predeterminados con los datos del sensor transmitidos desde el motor de accionamiento 42 y/o la cámara de mezcla CM (tales como la temperatura del lote, el consumo de amperaje y la velocidad del árbol). El controlador lógico programable comprende opcionalmente un método de control automatizado para cambiar las velocidades del árbol de motor en el funcionamiento del microprocesador a un valor predeterminado, parámetros de proceso almacenados (tales como el tiempo de funcionamiento) o al comparar valores parámetros de proceso almacenados, predeterminados, con datos de sensor transmitidos desde el motor de accionamiento 42 y/o la cámara de mezcla CM (tales como temperatura del lote, consumo de amperaje y velocidad del árbol).

En las FIG. 3 y 4, se muestra una descripción de los componentes de una realización de un mezclador termocinético para el proceso desvelado. La Figura 3 muestra una vista en corte radial del árbol de una cámara de mezcla CM para un mezclador termocinético de la divulgación con las mitades 5 y 7 unidas para formar una cavidad de mezcla cilíndrica que tiene el árbol 23 que gira en la dirección de rotación 24 en una longitud axial de la cámara. Las extensiones 30 del árbol se extienden desde su conexión liberable en el árbol 23 hasta una posición cerca de una superficie interior 19. La extensión 30 del árbol comprende la cara superior 22 y la cara frontal 21. Las partículas 26a-26e muestran el impacto de tales partículas en la extensión 30 del árbol y en la superficie interior 27, cuyo impacto provoca la trituración y/o el calentamiento por fricción de las partículas por la cizalla generada por dicho impacto. Además, la FIG. 4 es una vista despiezada de las extensiones y la cámara de mezcla mostradas en la FIG. 3, donde las extensiones 30a, 30b y 30c del árbol, cada una con una cara superior 22 y una cara frontal 21 definidas sobre un diente reemplazable que está adaptado para fijarse a la sección de pie 31 por el perno 33. La sección 31 está adaptada para ser fijada de manera reemplazable al árbol 23 (continuación del árbol 34 del motor) en la ranura 35 por medio de la sección inferior

32 de la sección 31. La FIG. 4 muestra que las partículas se mueven, en general, en la dirección 37 cuando encuentran las extensiones 30a a 30c del árbol. La extensión 30a del árbol se muestra con su cara frontal 21 alineada de manera eficaz en oposición a las de las extensiones 30b y 30c del árbol.

- 5 Con un proceso por lotes típico, un usuario seleccionará primero dos componentes, que podrían incluir, por ejemplo, un IFA termolábil y un excipiente polimérico. A continuación, el usuario determinará empíricamente las temperaturas de transición de cizalla de los dos componentes. Después, el usuario establecerá los parámetros del proceso (temperatura, rpm, consumo de amperaje y tiempo) en el controlador lógico programable para cambiar de la primera velocidad a la segunda velocidad, según sea adecuado para las temperaturas de transición de corte de los componentes. Se puede usar cualquiera de los puntos de ajuste introducidos por el usuario como punto de parada tras el período de la segunda velocidad.

15 La FIG. 5 muestra determinadas posibles diferencias entre los métodos de la presente divulgación y el de un método de mezcla termocinético que usa una velocidad del árbol esencialmente única. La FIG. 5 muestra un gráfico de temperatura detectada por lotes, la velocidad de rotación del árbol en rpm y el consumo de amperaje del motor como una medida directamente proporcional de la entrada de energía en el lote en cualquier momento del procesamiento. Como ejemplo específico, la siguiente composición se procesó termocinéticamente para formar un lote de griseofulvina: PVP (proporción de 1:2) en un tamaño de lote de 60 gramos. La griseofulvina representa un IFA termolábil. El PVP representa un excipiente. En la FIG. 5, se representa una serie de tres pruebas, y se realizó en un mezclador termocinético similar en construcción al mostrado en las FIG. 3 y 4, donde las caras frontales 21 se proyectan en una dirección de rotación hacia adelante con una anchura de lado a lado de aproximadamente 2,54 cm (1,0 pulgadas) y se mantienen a aproximadamente 30 grados de un plano que se extiende desde un eje del árbol 23 a través de un borde de ataque de las caras frontales 21 con una altura de aproximadamente 6,350 cm (2,5 pulgadas). El lote de la FIG. 5 fue procesado en condiciones de autocalentamiento, termocinéticas, en las que se usó una velocidad del árbol esencialmente única. El eje y es aplicable a la temperatura (valores por 10) y la velocidad del árbol en rpm (valor por 30). El tiempo en el eje x está en incrementos de 0,10 segundos. Si las composiciones de este lote se mezclaran termocinéticamente a velocidades del árbol de rotación esencialmente más altas que las mostradas en la FIG. 5, es decir, a 2500 rpm y superior, el examen del producto final mostraría que era inaceptablemente cristalino e insuficientemente amorfo. Este resultado sería inesperado para un experto en la materia. En la técnica, se enseñan velocidades del árbol más altas de la mezcla termocinética para garantizar una mejor mezcla, lo que no ocurrió a velocidades del árbol superiores con estos materiales. Cuando se procesó la composición del lote de ejemplo como se muestra en la FIG. 5, a menor velocidad del árbol de rotación, el examen del producto final mostró que era suficientemente amorfo y adecuado para la biodisponibilidad. Sin embargo, se produjo una degradación térmica inaceptable del IFA termolábil, lo que hizo que el lote fuera inaceptable.

35 En la Fig. 5, en el tiempo cero, el consumo de amperaje aumentó inmediatamente a 35 amperios (1050 en el gráfico). La expulsión del lote se produjo a aproximadamente los 17,6 segundos o cuando se muestra que las rpm disminuyen significativamente. La velocidad del árbol de rotación se estableció en 1800 rpm y alcanzó esa velocidad en aproximadamente 2 segundos desde el inicio. En aproximadamente 7 segundos, la temperatura del lote alcanzó los 126,67 °C (260 °F), la temperatura de transición de cizalla del excipiente. Por encima de la temperatura de transición de cizalla, la resistencia del excipiente a la cizalla disminuyó significativamente y la energía administrada al lote por el impacto de partículas y el material fundido en las superficies de las extensiones y la superficie interior de la cámara de mezcla, por consiguiente, también disminuyeron significativamente (el consumo de amperaje cayó a aproximadamente la mitad cuando se alcanzó la temperatura de transición de cizalla en la temperatura del lote). De aproximadamente 7 segundos a 16 segundos, la temperatura del lote de la composición no aumentó, mientras que el lote seguía absorbiendo una cantidad sustancial de energía. Tal energía que no produjo un aumento de temperatura se tradujo en una degradación térmica de los componentes termolábiles o sensibles al calor. Esta prueba confirma que, en general, una vez que una cantidad significativa de un componente, es decir, más del 5 por ciento en peso, 10 por ciento en peso, 20 por ciento en peso o 30 por ciento en peso, en un lote mezclado por fusión termocinéticamente alcanza su temperatura de transición de cizalla o punto de fusión, una cantidad sustancial de calor absorbida por todo el lote produce la degradación térmica de los componentes termolábiles o sensibles al calor en lugar de aumentar la temperatura total del lote. Esto se muestra claramente en el intervalo de tiempo de 7 a 16 segundos en la FIG. 5, donde la temperatura del lote, en realidad, disminuyó con la entrada continua de energía al lote.

55 En la FIG. 6, se usaron el mismo lote y mezclador termocinético de la FIG. 5, pero se implementaron dos velocidades mediante el procesamiento por lotes rotacional continuo. En la Fig. 6, se usó un controlador lógico programable conectado a un sensor de infrarrojos y un accionador de frecuencias variables para detectar la temperatura del lote, comparar la temperatura del lote con un punto de ajuste predeterminado, y cambiar automáticamente la velocidad del árbol de rotación del mezclador termocinético a otra velocidad durante el proceso hasta que el lote se liberó mediante la apertura de una puerta de salida inferior. Se estableció una primera velocidad para 1800 rpm y una segunda velocidad para 2600 rpm. El punto de ajuste predeterminado para la temperatura del lote se seleccionó para que fuera de 93,33 °C (200 °F) como un nivel sustancial por debajo de la temperatura de transición de cizalla del excipiente. En una realización preferida, se puede efectuar un cambio de velocidad antes de que se alcance la temperatura de transición de cizalla de un componente sustancial, y el sistema requiere un tiempo de respuesta entre el momento en que se transmite una temperatura de lote detectada al controlador lógico programable y cambia realmente la velocidad del árbol. Como se muestra en la Fig. 6, no se desvió un aporte sustancial de energía al lote a partir del aumento total

de la temperatura del lote. El lote procesado mostró una amorfosidad esencialmente completa y ninguna degradación térmica detectable del IFA con un tiempo de procesamiento total de aproximadamente 6,5 segundos. Este tiempo contrasta drásticamente con el tiempo de procesamiento de la FIG. 5 a los 17,6 segundos.

- 5 La FIG. 6 indica que la velocidad de rotación del árbol para determinados componentes termolábiles debe aumentarse sustancialmente en o antes de que un componente o una porción sustancial de un lote termocinético alcance una temperatura de transición de cizalla o punto de fusión, tras lo que se debe minimizar el tiempo de procesamiento. En determinadas realizaciones, una primera velocidad debe aumentarse en aproximadamente 100 rpm, 200 rpm, 300 rpm, 400 rpm, 500 rpm, 600 rpm, 700 rpm, 800 rpm, 900 rpm, 1000 rpm, o más a una segunda velocidad. En otras realizaciones, un tiempo de procesamiento tras el que comienza la segunda velocidad hasta que el lote se libera de la cámara de mezcla debe ser de aproximadamente el 5 por ciento, 10 por ciento, 15 por ciento, 20 por ciento, 25 por ciento o más del tiempo total en el que se procesó el lote a la primera velocidad.

15 Es bien conocido en la técnica que el impacto de una partícula sobre una superficie confiere energía a la partícula. Una característica de los mezcladores de autocalentamiento, termocinéticos, es proporcionar el impacto sobre una partícula que contiene polímeros, por lo que la energía aplicada se traduce en parte en energía térmica para ablandar y/o fundir esos polímeros. Sin embargo, la técnica de la mezcla termocinética, en general, dirige a los expertos en la materia a proporcionar impacto a las partículas en mezcladores termocinéticos de una manera que carece de un control preciso de la conversión de la energía del impacto en la energía térmica. La presente divulgación proporciona y describe métodos para tal control. Los polímeros altamente reticulados y los compuestos termoendurecibles son altamente refractarios al ablandamiento y la fusión por la misma razón por la que se prefieren, es decir, se resisten a romperse. Con todo, se ha demostrado que son valiosos en algunas combinaciones de componentes procesados con mezcla termocinética. De hecho, la mezcla termocinética es esencialmente la única forma de procesar polímeros altamente reticulados y termoendurecibles debido a su resistencia a la fusión y a la mezcla de cualquier otra manera.

20 En la técnica de la mezcla termocinética, se entendió que el aumento de la velocidad del árbol de rotación y/o el tiempo de procesamiento era el método mediante el que los polímeros resistentes a la fusión podrían inducirse a convertir suficiente energía de impacto en energía térmica para lograr un estado reblandecido o fundido para un procesamiento adicional. La presente realización desvela un aparato y métodos mediante los que se puede controlar eficazmente la conversión de la energía de impacto en energía térmica.

30 Dos superficies de impacto primarias, la cara frontal y la cara superior de un árbol, controlan la conversión del impacto en energía térmica en un mezclador termocinético. Esas dos superficies son las porciones faciales de las extensiones del árbol que se introducen en el 30 por ciento exterior o menos del volumen de la cámara de mezcla (el volumen se denomina a continuación en el presente documento "volumen de procesamiento principal"; incluye una zona más restringida de aproximadamente 2,54 cm (una pulgada) de radio interior desde la pared cilíndrica interior de la cámara de mezcla) y la superficie cilíndrica interior de la propia cámara de mezcla. Cambiar la superficie cilíndrica interior de la cámara de mezcla no es una opción práctica; esa superficie, al ser estacionaria, debe permanecer lisa y cilíndricamente uniforme para resistir la acumulación de materiales fundidos, y permitir el contacto de autocalentamiento de derrape y deslizamiento con las partículas que se mueven a través de la cámara de mezcla.

40 La presente divulgación usa variaciones en la cara superior de las extensiones del árbol que se meten en el volumen de procesamiento principal para controlar la conversión de la energía del árbol de rotación administrada a las extensiones en energía de calentamiento dentro de las partículas que impactan en las porciones. Se ha descubierto que la variación de la anchura y del ángulo desde un plano del eje del árbol para la porción facial principal proporciona una variación controlable en la cizalla administrada a una partícula que impacta en la porción, lo que, a su vez, proporciona control sobre la energía del árbol convertida en energía térmica disponible para ablandar o fundir una parte polimérica de una partícula en una cámara de mezcla termocinética.

50 Volviendo a hacer referencia a las FIG. 3 y 4, se ha descubierto que, al proporcionar partículas dentro de la cámara de mezcla, una cizalla experimentada acumulativa que está determinada por la forma y las dimensiones de una superficie facial dirigida por rotación de las extensiones del árbol y las superficies interiores de la cámara de mezcla produce el fenómeno de autocalentamiento de la mezcla termocinética. Esencialmente todas las partículas dentro de una cámara de mezcla durante la rotación del árbol habitan en el 30 por ciento exterior del volumen del espacio interior, es decir, la fuerza centrífuga de la rotación de las extensiones mantiene las partículas y los materiales fundidos lejos de un volumen central de la cámara de mezcla. Por lo tanto, el mezclador termocinético eficaz debe diseñarse de modo que las partes de los extremos distales de las extensiones del árbol se formen para lograr las tres funciones de alta cizalla directa (sobre la cara frontal de la parte terminal de la extensión), alta cizalla indirecta (sobre las superficies interiores de la cámara de mezcla) y mantenimiento centrífugo del material en el volumen exterior de la cámara de mezcla. Las caras superiores de las extensiones 30a a 30c del árbol forman un rectángulo esencialmente vertical dispuesto en un ángulo con respecto a un plano que pasa por un eje del árbol 23. Se ha descubierto que el cambio de la anchura, el ángulo, o la variación de la forma del rectángulo simple o la paleta arqueada del árbol proporciona una mejora y un control inesperados sobre la cizalla acumulativa administrada a las partículas dentro de una cámara de mezcla de un mezclador termocinético, que, a su vez, proporciona control sobre la energía térmica aplicada y la entrada de calor deseada a los componentes sensibles al calor o termolábiles en un lote procesado.

65 Para estas comparaciones específicas del funcionamiento de mezcladores termocinéticos con varias configuraciones

de una porción facial principal, se supone que la entrada de energía a través del árbol y la velocidad de rotación del árbol es aproximadamente la misma, y que el número de extensiones del árbol y su espaciado a lo largo del árbol dentro de la cámara de mezcla es esencialmente igual. Por lo tanto, las comparaciones mostrarán el efecto de cambiar las formas de la porción facial principal.

5 En general, la disminución de la anchura con respecto a la longitud de la porción facial principal aumenta la energía del árbol convertida en energía térmica disponible para ablandar o fundir una parte polimérica de una partícula en una cámara de mezcla termocinética. La anchura debe ser superior a una anchura de contacto mínima para que una partícula experimente un impacto deslizante a lo ancho, la partícula es inducida a un "patinaje" o energía que aplica contacto por fricción, rodando y deslizándose en el periodo de tiempo de impacto en la porción. El simple impacto tangencial normal de una partícula en una superficie es relativamente ineficaz para aplicar energía de autocalentamiento termocinética para ablandar o derretir. Con todo, los polímeros fácilmente fundidos y termolábiles o sensibles al calor, en algunos casos, a veces se procesan con una porción facial principal que proporciona tal impacto tangencial para proporcionar más control sobre la aplicación de calor a dichos componentes. De acuerdo con esta enseñanza, los polímeros refractarios o resistentes al ablandamiento o a la fusión mediante la aplicación de calor se suelen procesar con una porción facial principal de anchura mínima (al menos 0,635 cm (0,25 pulgadas)) alineada en un ángulo mínimo hacia atrás desde un plano axial del árbol (por ejemplo, al menos 10 grados o al menos 15 grados) proporcionando un tiempo de contacto para esencialmente la misma entrada de energía, mediante lo que la distribución de esa energía en el movimiento de patinaje y rotación mejora el autocalentamiento del contenido de polímero de la partícula.

Un diseño de una extensión del árbol que se encuentra en ese momento en el mezclador termocinético Draiswerke Gelimat® tiene la sección transversal 50 mostrada en la FIG. 8, que tiene una porción facial principal redondeada 51 y una forma global esencialmente en espiral con una anchura de aproximadamente 5,08 cm (2 pulgadas). La cizalla relativa 52 mostrada en una serie de flechas acortadas dirigidas a la porción facial principal 51 no es sustancial para este diseño. Por lo tanto, este dispositivo ha sido relativamente costoso en términos de mayor tiempo de procesamiento y potencia del árbol para generar suficiente calentamiento termocinético para fundir polímeros con una resistencia sustancial al ablandamiento o a la fusión. Como tal, es relativamente inadecuado para procesar polímeros termolábiles o sensibles al calor que tienen tal resistencia. No ha habido nada que sugiera en la técnica de la mezcla termocinética que cambiar la anchura o el ángulo de la porción facial principal con respecto al plano axial del árbol tenga algún efecto sobre el procesamiento termocinético de los polímeros. La presente divulgación desvela tales realizaciones en las FIG. 9 a 12.

Las FIG. 9 a 12 muestran respectivamente secciones transversales 53 a 56 de la porción facial principal que tienen porciones faciales principales 57 a 60 con anchuras idénticas en ángulos de aproximadamente 15 grados, 30 grados, 45 grados y 60 grados hacia atrás desde un plano axial del árbol para las extensiones que representan. Las anchuras proyectadas en el plano axial del árbol de las porciones faciales principales 57 a 60 se muestran respectivamente en las longitudes 65 a 68 y están directamente relacionadas con las cizallas relativas 61 a 64, donde un ángulo creciente de una porción facial principal con respecto a un plano axial del árbol con una anchura idéntica disminuye la anchura proyectada sobre el plano e inesperadamente aumenta la cizalla relativa para la misma entrada de potencia del árbol, velocidad del árbol de rotación, y espaciado de las extensiones y disposición en el árbol. Con esta divulgación, ahora es posible controlar el autocalentamiento mediante la cizalla administrada en las extensiones de un mezclador termocinético. La disminución de las anchuras de las porciones faciales principales mientras se mantiene el ángulo con respecto al plano axial del árbol mantiene la entrada de calor total en un lote procesado termocinéticamente en los mezcladores, pero aumenta la cizalla sobre cualquier partícula individual al reducir la longitud proyectada a lo largo del plano axial del árbol.

Por lo tanto, la resistencia a la cizalla de los polímeros procesados mediante la mezcla y combinación de autocalentamiento, termocinética, ahora se puede combinar con la energía de cizalla relativa aplicada por las extensiones del árbol en la cámara de mezcla. Es deseable un perfeccionamiento adicional del diseño cuando, como es bastante común, los componentes poliméricos de un lote comprenden polímeros tanto de alta cizalla como de baja cizalla. Proporcionar una porción facial principal adecuada para un componente de alta cizalla aplica energía de cizalla que puede administrar demasiada energía térmica a componentes de baja cizalla. En tal caso, el componente de baja cizalla tiende a ablandarse y rodar a lo ancho de la porción facial principal, aumentando aún más el calor generado, mientras que los componentes de alta cizalla tienden a abandonar esa superficie más fácilmente. Tal circunstancia podría tender a provocar una mezcla incompleta con los componentes de alta cizalla insuficientemente fundidos o el sobrecalentamiento de los componentes de baja cizalla. Existe aún una necesidad adicional de diseños de una porción facial principal que logren una administración de cizalla óptima a los componentes de alta y baja cizalla en un lote termocinético.

Se ha descubierto que al aumentar la anchura de la porción facial principal se logra esta optimización. En un ángulo de entre 15 y 80 grados desde el plano del eje del árbol y la parte facial principal que tiene una anchura de al menos 1,905 cm (0,75 pulgadas), se proporciona un recorrido de trayectoria suficiente para los componentes poliméricos de alta y baja cizalla en un lote, de modo que los componentes de alta cizalla permanecen en contacto de deslizamiento y derrape con la porción facial principal el tiempo suficiente para generar calor y absorber el calor de los componentes de cizalla inferior para ablandarse y mezclarse así con los componentes de baja cizalla.

En las FIG. 13 a 17, se muestran diseños alternativos para la porción facial principal, respectivamente, mostrando las secciones transversales 69, 72, 76, 80, 84 y 87 de porción facial principal. La FIG. 13 muestra la sección transversal 69 que comprende una superficie aguda delantera 70 que se extiende hacia atrás hasta la superficie obtusa 71, proporcionando una primera superficie de baja cizalla seguida de una superficie de cizalla superior. La FIG. 14 muestra la sección transversal 72 que comprende una superficie aguda delantera 73 que se extiende hacia atrás hasta la superficie 74 de 90 grados, que, a su vez, se extiende hacia atrás hasta la superficie aguda posterior 75, proporcionando una primera superficie de baja cizalla seguida de una superficie de cizalla superior y una superficie de cizalla inferior. La FIG. 15 muestra la sección transversal 76 que comprende una superficie aguda delantera 77 que se extiende hacia atrás hasta la superficie obtusa 78, que, a su vez, se extiende hacia atrás hasta la superficie aguda posterior 79, proporcionando una primera superficie de baja cizalla seguida de una superficie de cizalla superior y una superficie de cizalla inferior. La FIG. 16 muestra la sección transversal 80 que comprende una superficie obtusa delantera 73 que se extiende hacia atrás hasta la superficie aguda 74, que, a su vez, se extiende hacia atrás hasta la superficie obtusa posterior 75, proporcionando una primera superficie de alta cizalla seguida de una superficie de cizalla inferior y una superficie de alta cizalla. La FIG. 17 muestra la sección transversal 84 que comprende una superficie aguda delantera 85 ascendente que se extiende hacia atrás hasta una superficie 74 de 86 grados arqueada posterior y reductora, que, a su vez, se extiende hacia atrás hasta la superficie aguda posterior 75, proporcionando una primera superficie de baja cizalla seguida de una superficie de cizalla superior y una superficie de cizalla inferior. La FIG. 18 muestra la sección transversal 87 que comprende una superficie aguda delantera 88 y una superficie aguda posterior 89, que proporciona una primera superficie de baja cizalla seguida de una superficie de cizalla superior o inferior, dependiendo de la cizalla de los componentes del lote.

A la luz de la enseñanza anterior de estas realizaciones, la cara superior 22 de la FIG. 4 es un elemento significativo para proporcionar contacto termocinético con partículas en la cámara de mezcla y hacer que impacten en la superficie cilíndrica interior del mezclador.

La FIG. 19 muestra otra realización significativa del mezclador termocinético de la presente divulgación, porque las mitades 5 y 7, y la puerta 6 están revestidas interiormente respectivamente por piezas de revestimiento interior 5a, 7a y 6a. Las piezas de revestimiento están adaptadas para estar íntimamente adyacentes a las superficies interiores de las mitades 5 y 7, y la puerta 6 durante el funcionamiento del mezclador, proporcionando así cualquiera de un conjunto diverso de superficies de contacto por fricción termocinética deseadas para partículas aceleradas, siendo tales superficies deseadas seleccionadas entre cualquier material apropiado u optimizado para las piezas de revestimiento 5a, 7a y 6a. La FIG. 19 muestra en una vista despiezada de las piezas de revestimiento 5a, 7a y 6a separadas de sus partes adyacentes (como se instalan). El atornillado de las mitades 5 y 7 entre sí hace que las piezas de revestimiento 5a y 7a se fijen revistiendo las superficies interiores de esas mitades 5 y 7. Los orificios de las secciones terminales de la pieza de revestimiento 6a permiten una conexión atornillada a la puerta 6. En los mezcladores termocinéticos conocidos por los expertos en la materia, las superficies interiores de la cámara de mezcla se limitaron a aquellas aleaciones de acero con suficiente resistencia mecánica y térmica requerida para restringir y encerrar la operación termocinética de tales mezcladores. Por tanto, los mezcladores termocinéticos conocidos estaban limitados en sus capacidades de procesamiento a solo aquellas mezclas que no se adherirían excesivamente a una superficie interior lisa de aleación de acero de la cámara de mezcla y que, al mismo tiempo, incidirían beneficiosamente en esas superficies para proporcionar un calentamiento por fricción de las partículas en la mezcla. Además, incluso un desgaste relativamente leve en las superficies interiores de las cámaras de mezcla de los mezcladores termocinéticos puede alterar significativamente la eficacia de la generación de calentamiento termocinético de las partículas en las cámaras, porque la distancia entre las extensiones del árbol y la superficie interior de la cámara de mezcla está diseñada específicamente para optimizar el calentamiento termocinético mediante la interacción de las partículas que se mueven entre la superficie interior de la cámara de mezcla y las extensiones del árbol. Por lo tanto, tal desgaste leve puede requerir que todo el conjunto relativamente caro de las mitades 5 y 7 sea reemplazado en tales mezcladores termocinéticos. La presente realización elimina tal coste excesivo. Las piezas de revestimiento 5a, 7a y 6a son relativamente mucho menos costosas de reemplazar que las mitades 5 y 7, y la puerta 6. El reemplazo de las piezas de revestimiento es bastante sencillo y rápido. La composición preferida de la pieza de revestimiento incluye acero inoxidable (aleaciones con más del 12 por ciento en peso de cromo) y otras aleaciones de acero similares, aleaciones de titanio (tales como titanio nitrurado o que contiene nitruro) y polímeros resistentes al desgaste y al calor (tales como Teflon®). Es otra realización de la presente divulgación proporcionar superficies interiores no lisas para las piezas de revestimiento 5a, 7a y 6a, tales como ranuras paralelas o en espiral alrededor de las superficies cilíndricas interiores de las piezas de revestimiento 5a, 7a y 6a, texturizado superficial y/o electropulido. Tales materiales y texturizado para las piezas de revestimiento 5a, 7a y 6a pretenden obtener un equilibrio óptimo o deseado de características que reducirán la adherencia no deseada de partículas fundidas termocinéticamente y/o potenciarán el contacto termocinético por fricción de las partículas de la cámara de mezcla en su recorrido entre las extensiones del árbol y las superficies interiores de las piezas de revestimiento 5a, 7a y 6a.

En una realización adicional de la presente divulgación, de modo que los materiales o el texturizado de las piezas de revestimiento 5a, 7a y 6a se seleccionan para obtener los objetos de mezcla termocinética, las porciones de extensión del árbol que comprenden las caras de impacto frontal y superior de las extensiones del árbol están adaptadas por medio de la composición del material y/o el texturizado similar a los cambios que se acaban de desvelar para las superficies interiores de las piezas de revestimiento 5a, 7a y 6a.

Otra característica de la presente divulgación es que la cara superior de las extensiones del árbol, es decir, aquellas que se extienden al menos con una ligera elevación hacia atrás por encima de la altura de la cara frontal de la extensión del árbol para formar una estructura de rampa sobre la que inciden las partículas en la cámara (caras 22 de las FIG. 3 y 4), son la ubicación principal de desgaste entre las superficies interiores de la cámara de mezcla. Las consecuencias de este descubrimiento son considerables con respecto al diseño de extensiones de árbol en los mezcladores termocinéticos. Se ha encontrado que tal cara superior tiene una función muy diferente a la de la cara frontal. Una cara frontal de una extensión de árbol arrastra una partícula a lo largo de su anchura dirigida hacia atrás, provocando que la partícula sea impulsada esencialmente en una dirección de un eje del árbol de transmisión. Tal partícula impulsada en dirección de un eje tenderá entonces a acoplarse con otra cara frontal más de una extensión del árbol de una línea posterior y siguiente de extensiones del árbol. El movimiento de las partículas en contacto con una cara superior de una extensión del árbol impulsada por la rotación del árbol es muy diferente, aplicando en tal movimiento una energía termocinética de fricción a una partícula sustancialmente superior en comparación con la cara frontal de la extensión del árbol.

La FIG. 20 muestra una vista lateral (una vista en la dirección del eje de un árbol en donde está montado) de una parte extraíble de una extensión 30 de árbol que muestra una cara frontal 21 y una cara superior 22. Las elevaciones de referencia 30b a 30d se miden desde un nivel base 30a. Ni la cara frontal 21 ni la cara superior 22 se muestran en una vista en planta, sino que se muestran con sus proyecciones en la vista axial del árbol lateral. La cara superior 22 comprende un borde frontal que se eleva desde la elevación 30c a 30b y luego se extiende hacia atrás y hacia arriba hasta el borde trasero inclinado de manera similar con una elevación más alta 30d. Solo una parte de la superficie interior de la mitad 7 se muestra separada de la cara superior 22 y las porciones P1 a P4 representan la trayectoria de una partícula que incide primero sobre la cara superior 22 y luego sobre la superficie interior de la mitad 7. Se ha encontrado que el área de mayor desgaste en cualquier superficie interior de la cámara de mezcla es a lo largo del área trasera desde el borde frontal representado por la línea desde las elevaciones 30c hasta 30b, es decir, el punto de impacto de una partícula en la porción P1. Una parte importante de la energía cinética se convierte claramente en un calentamiento por fricción de la partícula en esa área, como lo demuestra el desgaste sustancial de tales superficies endurecidas. La cara superior 22 se eleva más rápidamente en su borde lejano a lo largo de las elevaciones 30b a 30d que a lo largo del borde cercano comenzando en la elevación 30c, dando lugar a una trayectoria de desplazamiento por fricción relativamente larga de la partícula a lo largo de la porción P2 y siendo lanzada en rampa desde la elevación 30d hacia la superficie interior de la mitad 7. Tras el contacto por fricción, de rotación y de arrastre con la superficie interior de la mitad 7 en la porción P3, la partícula ampliamente calentada rebota desde la superficie interior de la mitad 7 para volver a entrar en contacto con la cara superior de otra extensión del árbol. La longitud de la porción P2 controla esencialmente el tiempo de calentamiento por fricción requerido para la mezcla termocinética y la fusión de un lote de partículas dentro de la cámara de mezcla de la presente divulgación. La presente divulgación comprende seleccionar una extensión del árbol que proporcione a una partícula incidente de la mezcla termocinética una trayectoria de contacto de la cara superior de longitud y ángulo de deflexión más largos o más cortos para controlar de ese modo un contacto de calentamiento por fricción sustancial o mayoritario de las partículas con cámara a una temperatura del lote deseada.

La FIG. 21 muestra una vista en perspectiva de una realización específica de la extensión del árbol de la FIG. 20 que tiene una cara frontal cóncava 21 y una cara superior 22 capaz de producir longitudes variables de las porciones P2' (más larga) y P2'' (más corta) respectivamente para las porciones P3' y P3''. En determinadas realizaciones, la cara superior 22 comprende una superficie convexa con un radio de aproximadamente 11,430 cm (4,5 pulgadas) que se extiende desde su borde delantero frontal hasta su borde posterior.

En determinadas realizaciones, se prefiere una extensión del árbol que proporcione una trayectoria de contacto por fricción relativamente larga para las partículas que están siendo procesadas por el mezclador de la presente divulgación a fin de proporcionar tiempos de procesamiento más cortos, es decir, calentar un lote hasta la temperatura deseada lo más rápido posible. Tal control de los tiempos de calentamiento y procesamiento es directamente aplicable al proceso desvelado de mezcla termocinética continua de dos etapas, por lo que el aumento de la velocidad del árbol de rotación aplicará más rápidamente un calentamiento por fricción para la energía de fusión a las partículas más refractarias o resistentes al calentamiento a menor velocidad. Se ha encontrado que la falta de uniformidad de los materiales en un lote procesado termocinéticamente, es decir, ya sea según composición o el tamaño de partícula, produce un contacto de trayectoria de fricción mayor o menor con el interior de la cámara de mezcla. Las partículas más resistentes a la fusión, ya sea a través de temperaturas de fusión más altas o de la dureza, rebotarán más rápidamente a partir del contacto por fricción con las superficies interiores de un mezclador termocinético y, por lo tanto, requerirán más tiempo de procesamiento que las partículas menos refractarias. La mezcla termocinética hasta una consistencia de procesamiento deseada final para componentes termolábiles o dañados por el calor, en general, favorece alcanzar una temperatura del lote diana lo más rápido posible. Determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionan longitudes cortas, medias, largas o mixtas de trayectorias de contacto por fricción de partículas a lo largo de una cara superior de una extensión de árbol, ya sea mediante una o varias velocidades del árbol de procesamiento, para lograr la mezcla más eficaz de determinados componentes termolábiles.

Es bien conocido por los expertos en la materia que las superficies superiores de las extensiones del árbol en los mezcladores Draiswerke son simplemente extremos arqueados ahusados y suavizados de una extensión de árbol

básicamente sinuosa. Como tal, la capacidad de tales mezcladores para proporcionar un calentamiento sustancial por fricción, de cizalla de la cara superior, a las partículas de la cámara de mezcla termocinética se minimiza esencialmente. Para lograr trayectorias de fricción adicionales de tipo cara superior para partículas de la cámara de mezcla y para lograr otros objetos de la presente divulgación, la FIG. 22 desvela una vista frontal de una extensión del árbol 30 ABIERTA que tiene una ABERTURA central para que las partículas puedan pasar a través de ella durante el procesamiento e incidir en pares de superficies A1/A2, B1/B2 y C1/C2 angulares de manera idéntica hacia atrás. Se apreciará que las superficies A1/A2 actúan conjuntamente sobre las partículas como una cara superior y que las superficies B1/B2 y C1/C2 actúan sobre las partículas como caras frontales. La FIG. 22 desvela de manera más general que las extensiones del árbol se pueden formar en forma de rosquilla o toroide, o en forma de diamante con una abertura central para lograr la mezcla más eficaz de determinados componentes termolábiles.

Descripción detallada de la invención para la primera y segunda realización

La FIG. 23 es un diagrama mecánico general para los procesos de la primera y segunda realización. In la FIG. 23, se muestra una cámara de mezcla CM que comprende un sensor de temperatura o una sonda de espectroscopia Raman 20 (como se ha descrito anteriormente), situada en el cambiador de mezcla CM para detectar respectivamente la temperatura media del lote de mezcla o para transmitir láser a y recoger las emisiones recuperadas de un pequeño espacio muestral para la detección de la cristalinidad de una muestra mediante espectroscopia Raman. La sonda 20 transmite sus datos detectados al espectroscopio Raman opcional y al microprocesador del dispositivo ER/MCD (cuando la sonda 20 es una sonda de espectroscopia Raman) o directamente al microprocesador de control del mezclador MCM, que comprende un microprocesador con memoria y una unidad de entrada/salida, dicha unidad de entrada/salida está conectada con una interfaz de usuario que comprende botones de entrada y una pantalla de salida. El microprocesador de control del mezclador MCM funciona con un programa de control del mezclador almacenado, que actúa para recibir y almacenar datos disparadores detectados de la sonda 20 y, posteriormente, controlar la velocidad del árbol de motor del árbol del mezclador termocinético y controlador de velocidad 15. El programa de control del mezclador comprende medios para comparar los datos disparadores detectados o las tasas de datos disparadores calculadas a partir de los datos disparadores y comparar los valores absolutos de los datos disparadores o de las tasas de datos disparadores con puntos de ajuste disparadores predeterminados. Al detectar que un dato disparador o una tasa de dato disparador ha igualado o pasado un punto de ajuste disparador, el programa de control del mezclador actúa para aumentar la velocidad del árbol de motor del mezclador o para finalizar la mezcla una vez comenzada.

Ahora se describe información adicional sobre los cambios físicos y térmicos que se producen en la primera y segunda realización. La FIG. 6 muestra datos disparadores de temperatura frente al tiempo de mezcla para una combinación de componentes, donde una estabilización de la temperatura se extiende desde aproximadamente 12 s a aproximadamente 52 s, lo que se denomina en el presente documento período de estabilización. En el momento de ese experimento, se pensaba que el período de estabilización era necesario para obtener un nivel deseado de mezcla termocinética y la reducción de la cristalinidad del producto farmacéutico o fármaco. El presente inventor ha descubierto que el período de estabilización completo puede no ser necesario o se puede usar, pues el punto de ajuste disparador para aumentar la velocidad del árbol de motor desde una primera velocidad del árbol inferior a una segunda velocidad del árbol superior puede ser bien una reducción predeterminada de la tasa de temperatura del lote, un valor absoluto de cristalinidad detectada o una tasa de cristalinidad decreciente, lo que casi elimina el período de estabilización en la mezcla termocinética requerida para combinaciones de componentes.

En una realización de la segunda etapa lenta de la invención, se prefiere que se complete una primera etapa en la detección de estabilización seguida de una segunda etapa a una velocidad del árbol más baja, de modo que se logre una reducción final requerida del producto farmacéutico o fármaco en forma cristalina a una intensidad de cizalla y fricción reducidas.

Debe apreciarse una sutil diferencia en los efectos de la mezcla termocinética sobre la combinación de componentes en cuanto a una primera etapa de una velocidad del árbol inferior y una segunda etapa de una velocidad del árbol superior. Ahora resulta evidente que la etapa de velocidad del árbol inferior proporciona una cantidad de calor casi instantáneamente de 9-11 s (FIG. 6) a una temperatura del lote inferior (denominado en el presente documento período de la primera etapa) en comparación con la temperatura del lote superior lograda mediante la mezcla termocinética a una velocidad del árbol superior, produciendo el cambio del 20-90% del producto farmacéutico cristalino previo a la mezcla a una forma amorfa, que es una porción sustancial del cambio de cristalinidad deseado. Pero la mezcla de velocidad del árbol inferior proporciona esencialmente menos energía cinética por unidad de tiempo al lote de mezcla que la energía cinética de la mezcla de velocidad de árbol superior, lo que produce una estabilización de la temperatura, ya que los componentes cristalinos requieren una energía cada vez mayor por unidad de los componentes cristalinos restantes para lograr la conversión de los cristales en estructuras amorfas.

La eliminación del largo período de estabilización, donde se puede producir la degradación de los fármacos o productos farmacéuticos deseados, es un objeto principal de la primera y segunda realización, donde la degradación de incluso el 0,2 por ciento de un producto farmacéutico o fármaco deseado puede hacer que un lote mezclado termocinéticamente no sea utilizable. En un ejemplo específico, la combinación de componentes requirió 18 segundos de una sola mezcla termocinética de baja velocidad, donde, al usarse una tasa de aumento de temperatura

predeterminada como punto de ajuste disparador como el final del período de la primera etapa para iniciar una segunda etapa de mayor velocidad del árbol, el tiempo de proceso entero necesario fue de 8 segundos. Es preferible que la segunda velocidad del árbol superior sea del 20 al 100 por ciento superior a la primera velocidad del árbol inferior y, más preferentemente, que la segunda velocidad del árbol superior sea del 40 al 80 por ciento superior a la primera velocidad del árbol inferior.

Además, en general, el producto farmacéutico o fármaco de una combinación de componentes es una molécula pequeña en comparación con su excipiente, donde la molécula amorfa, de menor tamaño, del fármaco actúa esencialmente como un "lubricante" para el polímero de tamaño mucho mayor. La entrada de energía por unidad de combinación de componentes no es lo suficientemente alta para completar un cambio deseado de estructura cristalina a amorfa hasta que el fármaco "lubricante" se captura en las agregaciones poliméricas más grandes fundidas o "pegajosas". Una analogía útil es que crear dispersiones sólidas es como disolver un fármaco en un líquido. Para ayudar a que el fármaco se disuelva más rápido, se debe aumentar la temperatura o la tasa de agitación. Era impredecible que pudiera obtenerse un efecto tan significativo en la primera o segunda realización mediante la detección de un punto del proceso en el que debería aumentarse la velocidad del árbol de motor para evitar la degradación del fármaco.

Volviendo a la primera realización usando una tasa de aumento de la temperatura como punto de ajuste disparador, se fija de modo que pase a través de un acceso en la cámara de mezcla CM con un extremo distal apuntando básicamente hacia el árbol que sostiene las extensiones de árbol, donde otro extremo del sensor 20 está conectado a un microprocesador por lotes MCROL. El microprocesador por lotes MCROL (que comprende una CPU, una memoria, un reloj y una unidad de entrada/salida, todos funcionando con un programa de control por lotes) recibe señales de temperatura detectadas desde el sensor 20 y las almacena en su memoria correlacionadas con un tiempo de registro a intervalos predeterminados (preferentemente, de 500 a 5 ms), tras lo que el programa de control por lotes hace que la temperatura almacenada y los datos de tiempo registrados se usen para calcular una tasa de cambio de la temperatura durante un período de tiempo de 2 s a 10 ms usando una media aritmética, el cálculo de la tasa de cambio diferencial u otro método de cálculo de medias. Cuando se determina que una tasa calculada de cambio de la temperatura es igual o se aproxima a un valor disparador predeterminado de la tasa de cambio de la temperatura almacenado en la memoria, el programa de control por lotes actúa inmediatamente o con un determinado retardo para enviar una señal a un controlador de velocidad del motor 15 para aumentar una velocidad de rotación del árbol inferior a una velocidad de rotación del árbol superior, preferentemente, durante un período de tiempo predeterminado, tras lo que el programa de control por lotes actúa para hacer que el motor 15 se detenga.

La FIG. 24 describe las etapas de la realización alternativa de la presente invención, donde, en la etapa 102, se añade un lote que comprende una combinación de componentes a una cámara de lotes de un mezclador termocinético especialmente diseñado para tal procesamiento y el motor del árbol se pone en marcha a una primera velocidad de rotación del árbol inferior. En la etapa 104, un sensor de temperatura o sonda espectroscópica Raman (con su espectroscopio Raman) envía señales al microprocesador de control del mezclador para el almacenamiento en memoria como datos disparadores.

Para la primera realización, el microprocesador de control del mezclador calcula de manera continua a partir de los datos disparadores de temperatura una tasa de aumento de la temperatura y almacena esos valores en la memoria, calculando determinadas tasas en la etapa 106. El microprocesador de control del mezclador comprende bien un valor previamente almacenado de un punto de ajuste disparador de una tasa de aumento de la temperatura o un punto de ajuste disparador calculado obteniendo una tasa máxima de aumento durante un período de tiempo anterior (que es preferentemente de entre 0,5 s y 1,0 s) y calculando un punto de ajuste disparador como una tasa de aumento de la temperatura que es esencialmente inferior a ese punto de ajuste disparador.

Para la segunda realización, el microprocesador de control del mezclador almacena de manera continua los valores de cristalinidad detectados en la cámara de mezcla como datos disparadores y, opcionalmente, en la etapa 106, calcula una tasa de disminución de la cristalinidad y almacena esos valores en la memoria. El microprocesador de control del mezclador comprende un valor previamente almacenado de un punto de ajuste disparador de un valor de cristalinidad o una tasa de disminución de la cristalinidad como un punto de ajuste disparador.

En la etapa 108, el microprocesador del programa de control del mezclador determina si se ha alcanzado un punto de ajuste disparador mediante los datos disparadores o sus tasas calculadas. Si se produce ese estado, el microprocesador del mezclador actúa para aumentar la velocidad del árbol tras un período de la primera etapa y para detener la mezcla al final de un período de la segunda etapa.

Entre muchos métodos de cálculo de una tasa de aumento de la temperatura para la primera realización, un método preferido es detectar y almacenar una temperatura detectada del lote de mezcla de 30 a 0,5 ms y calcular una media de cada 5 a 10 valores de temperatura del lote registrados precedentes. Se prefieren los puntos de ajuste disparadores de 1,5 a 0 grados por segundo para la primera realización, donde no se usa una tasa máxima de aumento de la temperatura para determinar el punto de ajuste disparador.

Para un punto de ajuste disparador para la segunda realización, se prefiere un valor absoluto del 20 al 0 por ciento de

crystalinidad, más preferentemente, del 2-0 por ciento de cristalinidad detectada del producto farmacéutico o fármaco que se mide. Un punto de ajuste disparador para una tasa de disminución de la cristalinidad es preferentemente del 20 por ciento por segundo al 0 por ciento por segundo.

- 5 Para la primera realización, se determina un punto de parada para la mezcla termocinética para una combinación de componentes específica mediante ensayo, cuando se encuentran niveles de cristalinidad bajos o inexistentes aceptables y la degradación del fármaco o producto farmacéutico está dentro de límites aceptables. Para la segunda realización, se determina un punto de parada para la mezcla termocinética para una combinación de componentes específica mediante ensayo, cuando se encuentran niveles de cristalinidad bajos o inexistentes aceptables y la degradación del fármaco o producto farmacéutico está dentro de límites aceptables o por un nivel bajo predeterminado de cristalinidad detectada.

15 La FIG. 25 muestra un gráfico de análisis de un solo lote de velocidad de un árbol que muestra la temperatura detectada en grados centígrados y la velocidad de rotación del árbol en rpm frente al tiempo de proceso, donde el proceso se detiene en una estabilización de la temperatura detectada (mostrada en una línea discontinua inclinada) en aproximadamente 15,3 segundos. En el proceso de la FIG. 25, el lote contiene estos componentes: Itraconazol; Eudragit L100-55 (proporción de 1:2). Los bloques de la cuadrícula del gráfico definen una pendiente positiva de 13,89 grados centígrados (25 grados Fahrenheit) por segundo desde las esquinas opuestas. La detección de la estabilización se produce en este ejemplo específico preferentemente en una pendiente de aproximadamente 8,34 grados centígrados (15 grados Fahrenheit) por segundo o menos, o más preferentemente, a aproximadamente 5,56 grados centígrados (10 grados Fahrenheit) por segundo o menos. El proceso de la FIG. 25 muestra los resultados reales de la mezcla termocinética a una sola velocidad de árbol baja (de aproximadamente 1900 rpm) terminada en la detección de una estabilización de la temperatura por el microprocesador del programa de control del mezclador. Algunas combinaciones de componentes pueden lograr una reducción adecuada de la cristalinidad en la etapa de detección de la estabilización, como en este caso. Esta realización de la invención se denomina en el presente documento realización de un solo lote de baja velocidad del árbol.

30 La FIG 26 muestra un gráfico de análisis de un solo lote de velocidad de un árbol que muestra la temperatura detectada en grados centígrados y la velocidad de rotación del árbol en rpm frente al tiempo de proceso, donde el proceso se detiene tras una estabilización de la temperatura detectada en aproximadamente 15,8 segundos (que se muestra en una línea discontinua inclinada) en un segundo período de tiempo en aproximadamente 20,8 segundos, o una reducción detectada en la cristalinidad (si se usa una sonda de cristalinidad). En el proceso de la FIG. 26, el lote contiene estos componentes: Itraconazol; Eudragit L100-55 (proporción de 1: 2). Los bloques de la cuadrícula del gráfico definen una pendiente positiva de 5,56 grados centígrados (10 grados Fahrenheit) por segundo desde las esquinas opuestas. La detección de la estabilización se produce en este ejemplo específico preferentemente en una pendiente de aproximadamente 11,11 grados centígrados (20 grados Fahrenheit) por segundo o menos, o más preferentemente, a aproximadamente 5,56 grados centígrados (10 grados Fahrenheit) por segundo o menos. El proceso de la FIG. 26 muestra los resultados reales de la mezcla termocinética a una sola velocidad del árbol baja (de aproximadamente 1600 rpm) terminada (Parada del proceso: significa bien la retirada del lote de la cámara de mezcla u otra parada eficaz de la mezcla termocinética) en la detección del paso de un período de tiempo tras la detección de la estabilización de la temperatura por el microprocesador del programa de control del mezclador. Algunas combinaciones de componentes pueden lograr una reducción adecuada de la cristalinidad en un período de tiempo tras la etapa de detección de la estabilización, como en este caso. En este caso, el período de tiempo adicional tras la detección de la estabilización es de aproximadamente 5 segundos. Esta realización de la invención se denomina en el presente documento realización de un solo lote de baja velocidad del árbol más tiempo adicional.

50 La FIG 27 muestra un gráfico de análisis de un lote de velocidad de dos árboles que muestra la temperatura detectada en grados centígrados y la velocidad de rotación de los árboles en rpm frente al tiempo del proceso, donde la velocidad del árbol aumenta a una estabilización de la temperatura detectada a aproximadamente 9,5 segundos y el proceso se detiene a la temperatura detectada, el tiempo a una segunda velocidad (aproximadamente 12,7 segundos) o una reducción detectada de la cristalinidad (si se usa una sonda de cristalinidad). En el proceso de la FIG. 27, el lote contiene estos componentes: Griseofulvina; Povidona K30 (proporción de 1:3). Los bloques de la cuadrícula del gráfico definen una pendiente positiva de 13,89 grados centígrados (25 grados Fahrenheit) por segundo desde las esquinas opuestas. La detección de la estabilización se produce en este ejemplo específico preferentemente en una pendiente de aproximadamente 5,56 grados centígrados (10 grados Fahrenheit) por segundo o menos, o, más preferentemente, a aproximadamente 2,78 grados centígrados (5 grados Fahrenheit) por segundo o menos. El proceso de la FIG. 27 muestra los resultados reales de la mezcla termocinética a una primera velocidad baja del árbol (aproximadamente 1500 rpm), aumentando la velocidad del árbol a aproximadamente 2250 rpm y deteniendo la mezcla termocinética aproximadamente a los 12,5 segundos. Muchas combinaciones de componentes pueden lograr una reducción adecuada de la cristalinidad en un período de tiempo a una velocidad del árbol superior después de la etapa de detección de la estabilización, como en este caso. En este caso, el período de tiempo adicional tras la detección de la estabilización es de aproximadamente 3,2 segundos. Esta realización de la invención se denomina en el presente documento la realización de lote de baja velocidad del árbol a alta velocidad del árbol. Al comparar los procesos de la FIG. 27 con los de la FIG. 26, el proceso de la FIG. 27 logra una reducción deseada de la cristalinidad para una detención del proceso en aproximadamente una reducción del tiempo total del proceso del 30 al 40 por ciento.

Todas las composiciones y/o los métodos desvelados y reivindicados en el presente documento pueden realizarse y ejecutarse sin excesiva experimentación a la luz de la presente divulgación. Aunque las composiciones y los métodos de esta divulgación se han descrito en términos de realizaciones preferidas, resultará evidente para los expertos en la materia que se pueden aplicar variaciones en las composiciones y/o los métodos, y en las etapas o en el orden de las etapas del método descrito en el presente documento sin alejarse del concepto ni del alcance de la divulgación.

5

REIVINDICACIONES

1. Un método de mezcla termocinética de una combinación de componentes que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo y al menos un excipiente o vehículo, que comprende:

- (a) un mezclador termocinético que tiene una cámara de mezcla (CM), donde la cámara de mezcla contiene extensiones termocinéticas en un árbol de motor, y ese árbol (34) de motor se extiende hasta un motor de árbol, cuya tasa de velocidad de rotación es controlada por un microprocesador de control del mezclador;
- (b) la adición de un lote de la combinación de componentes a la cámara de mezcla (CM);

en donde el método se caracteriza además por comprender:

(c) la mezcla termocinética de la combinación de componentes, en donde:

- i. la tasa de la velocidad de rotación del árbol de motor y la temperatura del lote aumentan durante un primer período de etapa,
- ii. una temperatura media del lote se detecta periódicamente en un sensor de datos disparadores y
- iii. los datos de temperatura media se envían al microprocesador del controlador del mezclador, donde se calcula una tasa de aumento de la temperatura y se compara con un punto de ajuste disparador de la tasa de aumento de la temperatura predeterminado; y

(d) cuando una tasa de aumento de la temperatura actual es igual o inferior al punto de ajuste disparador, el microprocesador de control del mezclador funciona para cambiar la tasa de velocidad de rotación del árbol de motor durante un segundo período de etapa.

2. El método de la reivindicación 1, en donde i) la tasa de aumento de la temperatura se calcula calculando la media de un determinado número de últimos valores almacenados de los datos de temperatura media, ii) la velocidad de rotación del árbol de motor se mantiene a la misma velocidad que la velocidad de rotación en el punto de ajuste disparador durante un período de tiempo predeterminado, tras el que el lote se expulsa de la cámara de mezcla (CM) y/o iii) en donde la velocidad de rotación del árbol de motor se reduce en el segundo período de etapa durante un período de tiempo predeterminado, tras el que el lote se expulsa de la cámara de mezcla (CM).

3. El método de la reivindicación 1, en donde la velocidad de rotación del árbol (34) de motor aumenta en el segundo período de etapa, una temperatura media del lote se detecta periódicamente en un sensor de datos disparadores durante el segundo período de etapa, los datos de temperatura media se envían al microprocesador del controlador del mezclador, donde se calcula una tasa de aumento de la temperatura y se compara con un segundo punto de ajuste disparador de la tasa de aumento de la temperatura predeterminado, y cuando un aumento de la tasa de temperatura actual es igual o inferior al segundo punto de ajuste disparador, el lote se expulsa de la cámara de mezcla (CM).

4. El método de la reivindicación 3, en donde el segundo punto de ajuste disparador de la tasa de aumento de la temperatura se calcula obteniendo primero un máximo de una media de un determinado número de valores previamente almacenados de tasas de aumento de la temperatura durante un período de tiempo anterior y luego reduciendo esa media en un porcentaje predeterminado.

5. El método de la reivindicación 1, en donde la velocidad de rotación del árbol (34) de motor aumenta en el segundo período de etapa, una temperatura media del lote se detecta periódicamente en un sensor de datos disparadores durante el segundo período de etapa, los datos de temperatura media se envían al microprocesador del controlador del mezclador, donde se calcula una tasa de aumento de la temperatura y se compara con un segundo punto de ajuste disparador de la tasa de aumento de la temperatura predeterminado, en donde la velocidad de rotación del árbol (34) de motor se mantiene a la misma velocidad que la velocidad de rotación en el segundo punto de ajuste disparador durante un período de tiempo predeterminado, tras el que el lote se expulsa de la cámara de mezcla (CM).

6. El método de la reivindicación 5, en donde el segundo punto de ajuste disparador de la tasa de aumento de la temperatura se calcula obteniendo primero un máximo de una media de un determinado número de valores previamente almacenados de tasas de aumento de la temperatura durante un período de tiempo anterior y luego reduciendo esa media en un porcentaje predeterminado.

7. El método de la reivindicación 1, en donde el punto de ajuste disparador de la tasa de aumento de la temperatura se calcula obteniendo primero un máximo de una media de un determinado número de valores previamente almacenados de tasas de aumento de la temperatura durante un período de tiempo anterior y luego reduciendo esa media en un porcentaje predeterminado.

8. El método de la reivindicación 1, en donde el punto de ajuste disparador es de 11,11 a 0 grados centígrados (20 a 0 grados Fahrenheit) por segundo o de 20 a 0 grados centígrados por segundo.

9. El método de la reivindicación 5, en donde el punto de ajuste disparador es de 8,33 a 0 grados centígrados (15 a

0 grados Fahrenheit) por segundo o de 15 a 0 grados centígrados por segundo.

10. El método de la reivindicación 6, en donde el punto de ajuste disparador es de 2,78 a 0 grados centígrados (5 a 0 grados Fahrenheit) por segundo o de 5 a 0 grados centígrados por segundo.

11. Un método de mezcla termocinética de una combinación de componentes que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo y al menos un excipiente o vehículo, que comprende:

- (a) un mezclador termocinético que tiene una cámara de mezcla (CM), donde la cámara de mezcla contiene extensiones termocinéticas en un árbol (34) de motor, y ese árbol (34) de motor se extiende hasta un motor de árbol, cuya velocidad de rotación es controlada por un microprocesador de control del mezclador;
- (b) la adición de un lote de la combinación de componentes a la cámara de mezcla (CM);

en donde el método se caracteriza además por comprender:

- (c) la mezcla termocinética de la combinación de componentes, en donde:
 - i. la temperatura del lote aumenta durante un período de primera etapa,
 - ii. una cristalinidad del lote se detecta periódicamente en un sensor de datos disparadores, y
 - iii. los datos de cristalinidad se envían al microprocesador del controlador del mezclador, donde un valor actual de los datos de cristalinidad se compara con un punto de ajuste disparador del valor de cristalinidad predeterminado; y
- (d) cuando los datos de cristalinidad actuales son iguales o inferiores al punto de ajuste disparador, el lote se expulsa de la cámara de mezcla.

12. El método de la reivindicación 11, en donde el sensor de datos disparadores es un tubo relativamente estrecho que comprende un extremo distal y un extremo proximal, donde el extremo distal comprende al menos una lente y un láser que se dirige a un espacio muestral del lote de mezcla termocinética.

13. El método de la reivindicación 12, donde las emisiones detectadas del espacio muestral se transmiten a un espectroscopio Raman, por lo que se calcula la cristalinidad detectada de un componente cristalino por lotes y se transmite al microprocesador de control del mezclador.

14. Un método de mezcla termocinética de una combinación de componentes que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo y al menos un excipiente o vehículo, que comprende:

- (a) un mezclador termocinético que tiene una cámara de mezcla (CM), donde la cámara de mezcla contiene extensiones termocinéticas en un árbol (34) de motor, y ese árbol de motor se extiende hasta un motor de árbol, cuya tasa de velocidad de rotación es controlada por un microprocesador de control del mezclador;
- (b) la adición de un lote de la combinación de componentes a la cámara de mezcla (CM);

en donde el método se caracteriza además por comprender:

- (c) la mezcla termocinética de la combinación de componentes, en donde:
 - i. la temperatura del lote aumenta durante un período de primera etapa,
 - ii. los datos de transformación de cristalino a amorfo del lote se detectan periódicamente en un sensor de datos disparadores, y
 - iii. los datos de transformación de cristalino a amorfo se envían al microprocesador del controlador del mezclador, donde un valor actual de los datos de transformación de cristalino a amorfo se compara con un punto de ajuste disparador del valor de transformación de cristalino a amorfo predeterminado; y
- (d) cuando los datos de transformación de cristalino a amorfo actuales son iguales o inferiores al punto de ajuste disparador, el lote se expulsa de la cámara de mezcla (CM).

15. El método de la reivindicación 2, 3, 5, 9, 11, 12 y 14, en donde la cristalinidad del lote se mide mediante espectroscopia Raman.

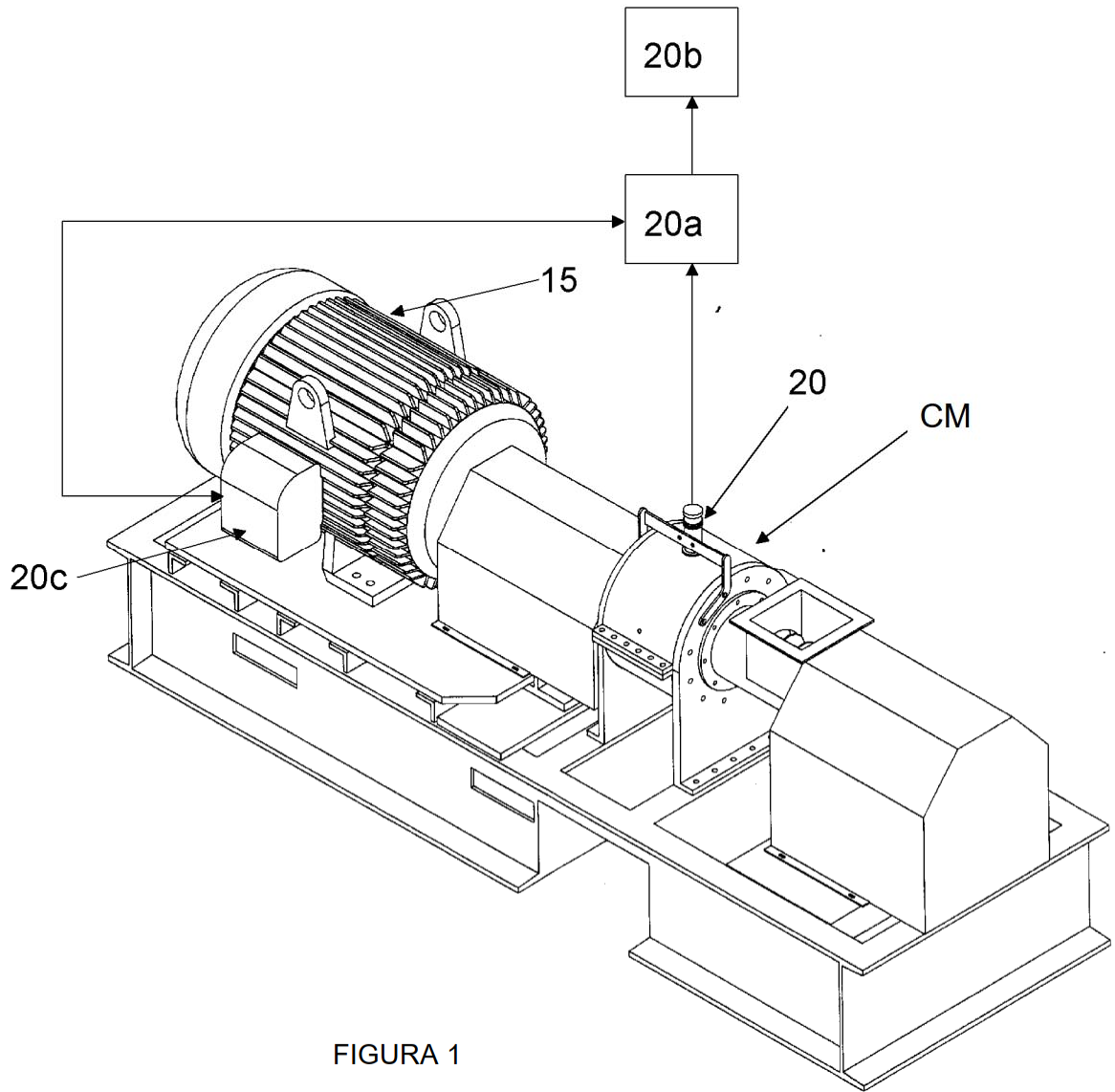


FIGURA 1

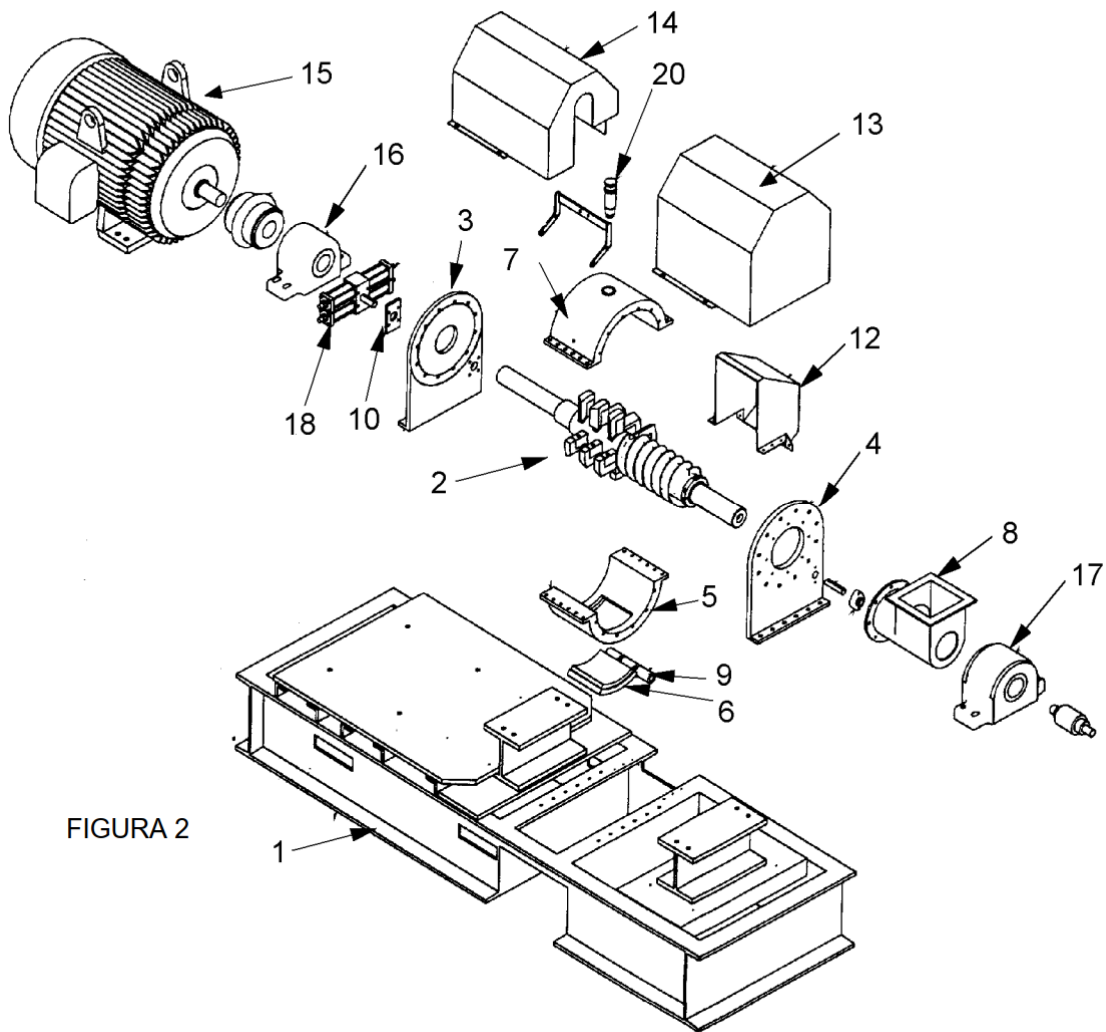


FIGURA 2

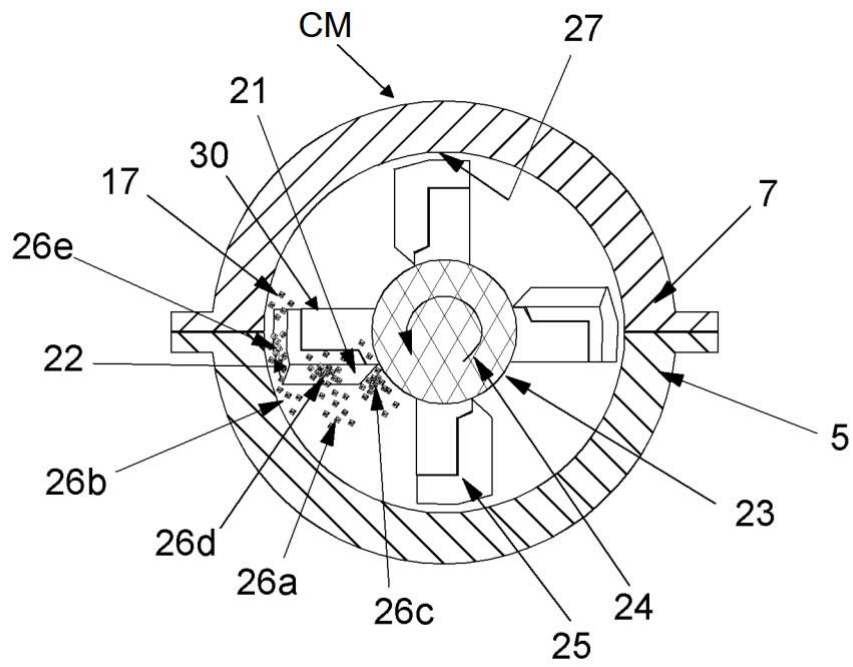


FIGURA 3

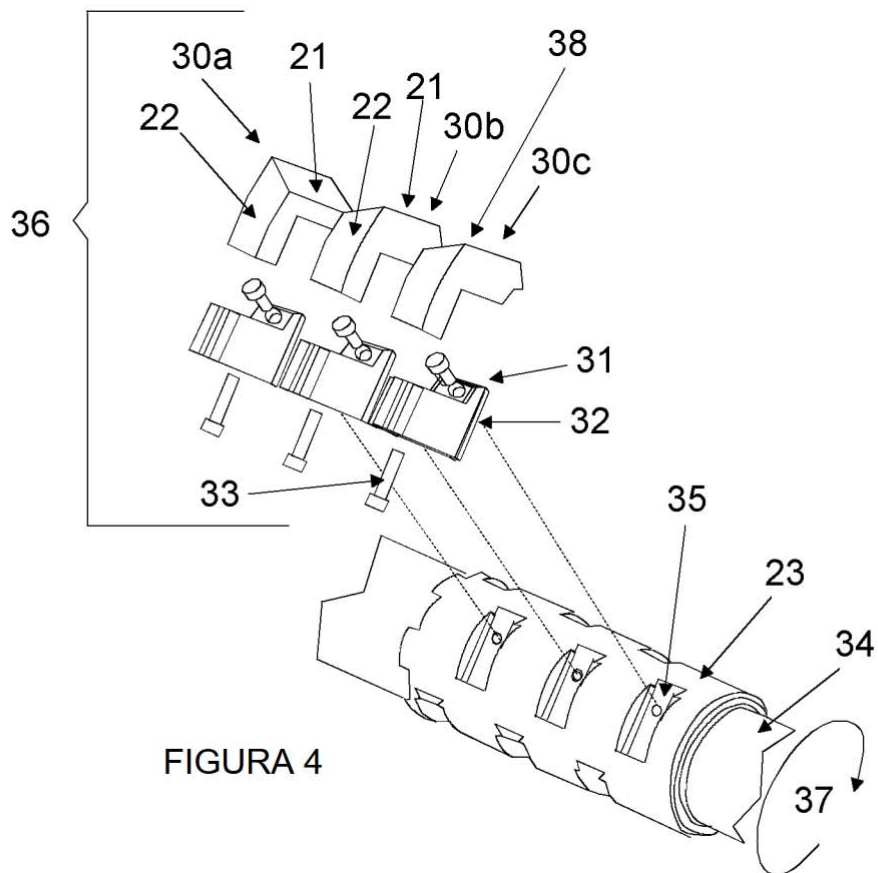


FIGURA 4

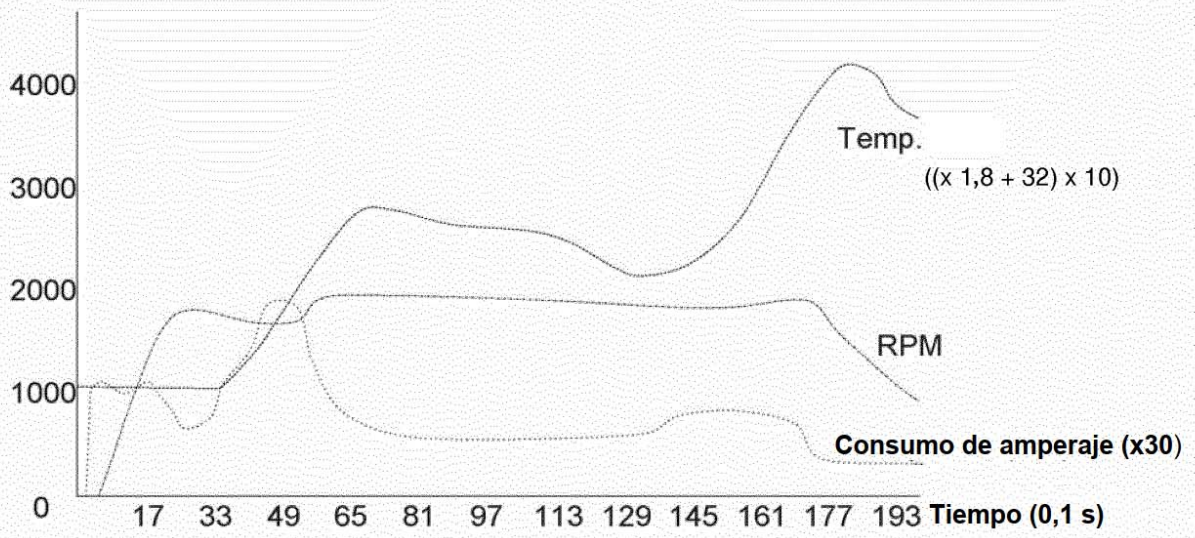


FIG. 5

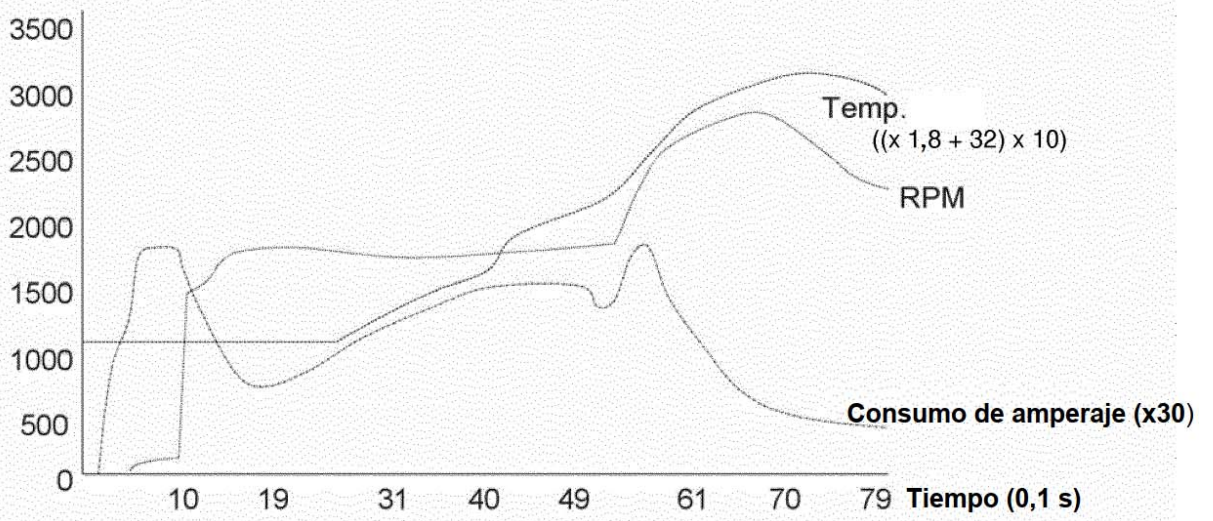


FIG. 6

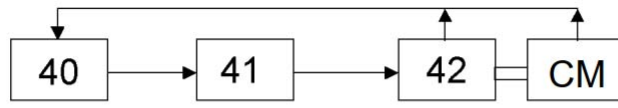


FIG. 7

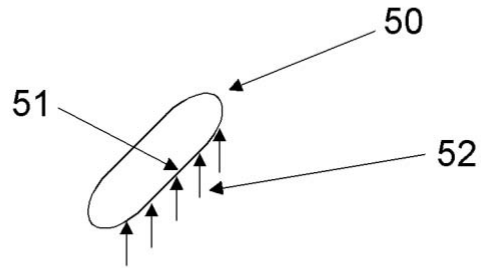


FIG. 8

TÉCNICA ANTERIOR

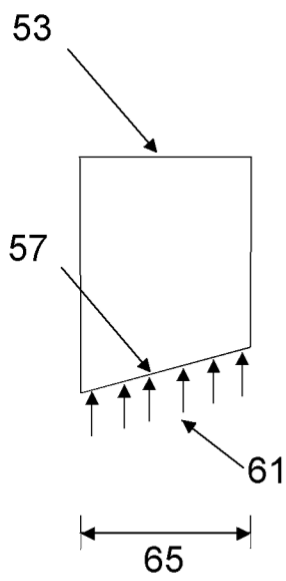


FIG. 9

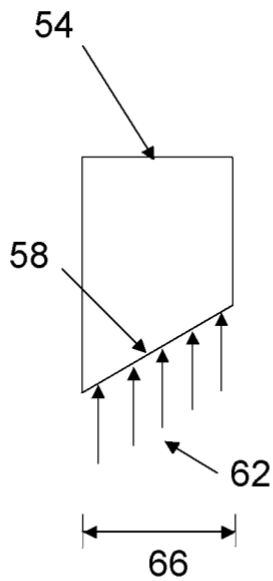


FIG. 10

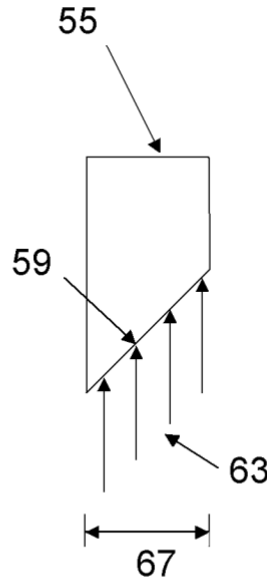


FIG. 11

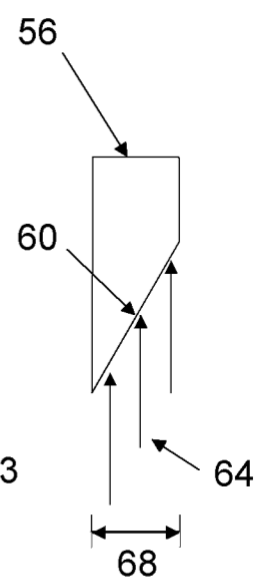
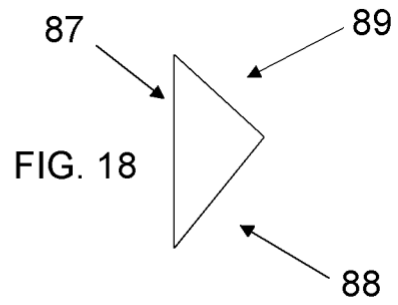
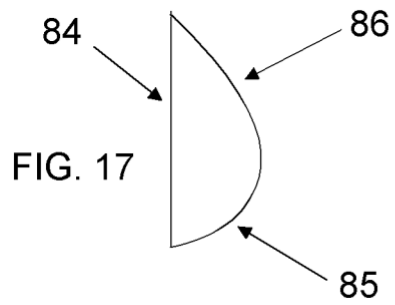
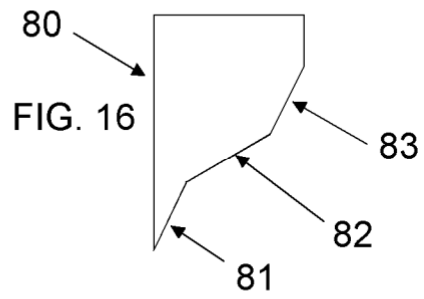
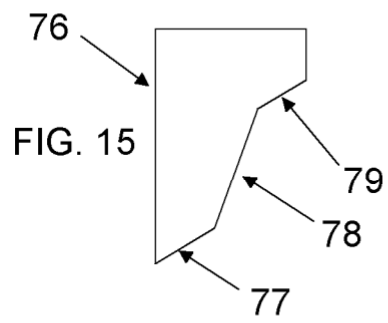
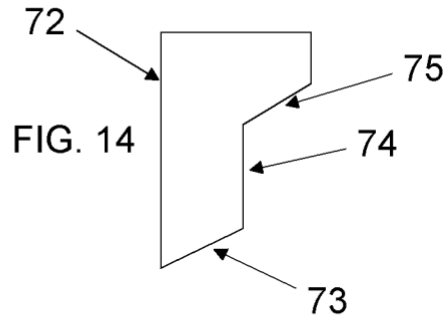
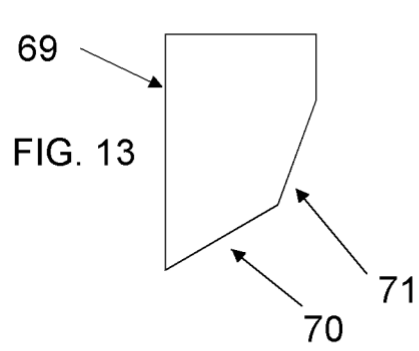


FIG. 12



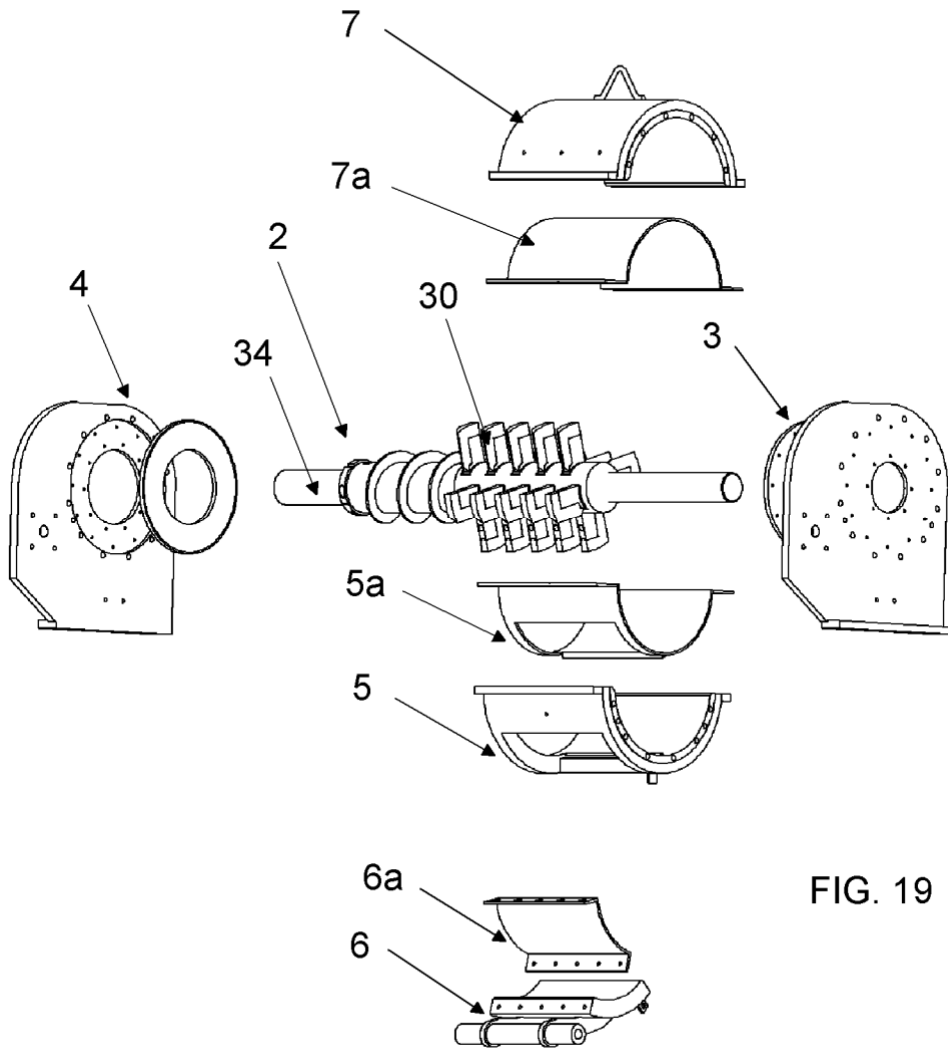


FIG. 19

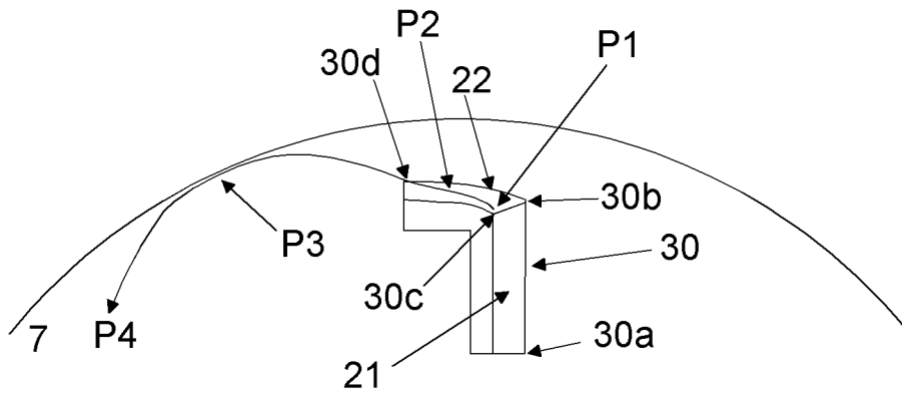


FIG. 20

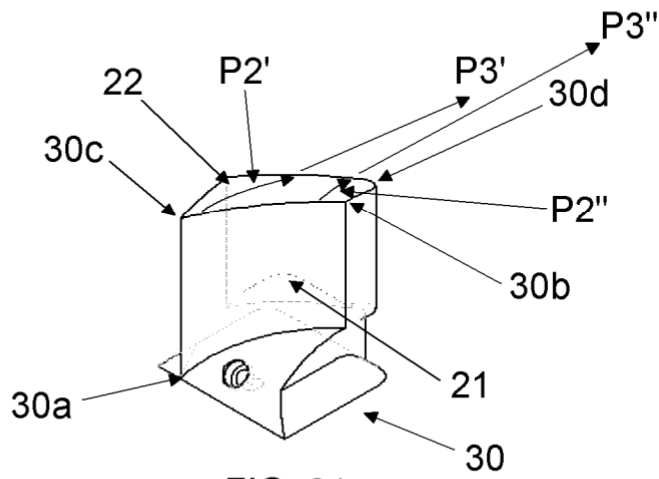


FIG. 21

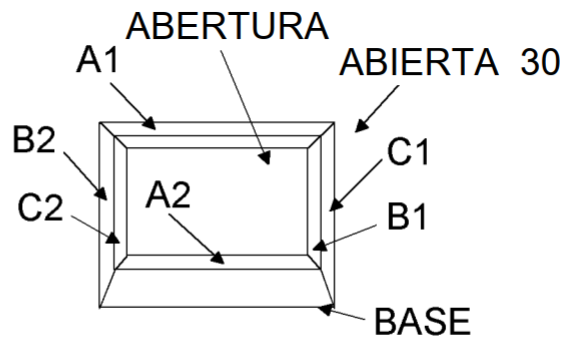


FIG. 22

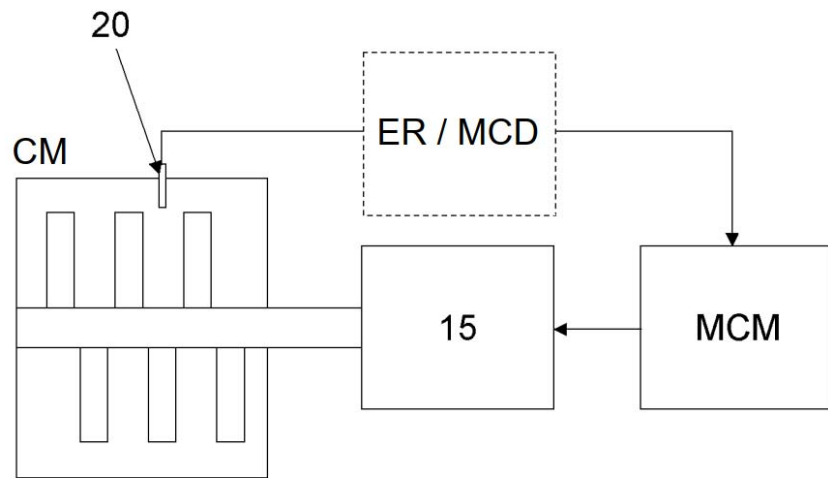


FIG. 23

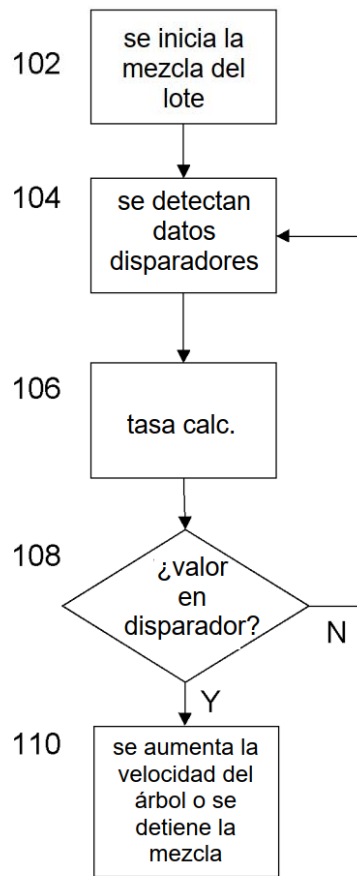


FIG. 24

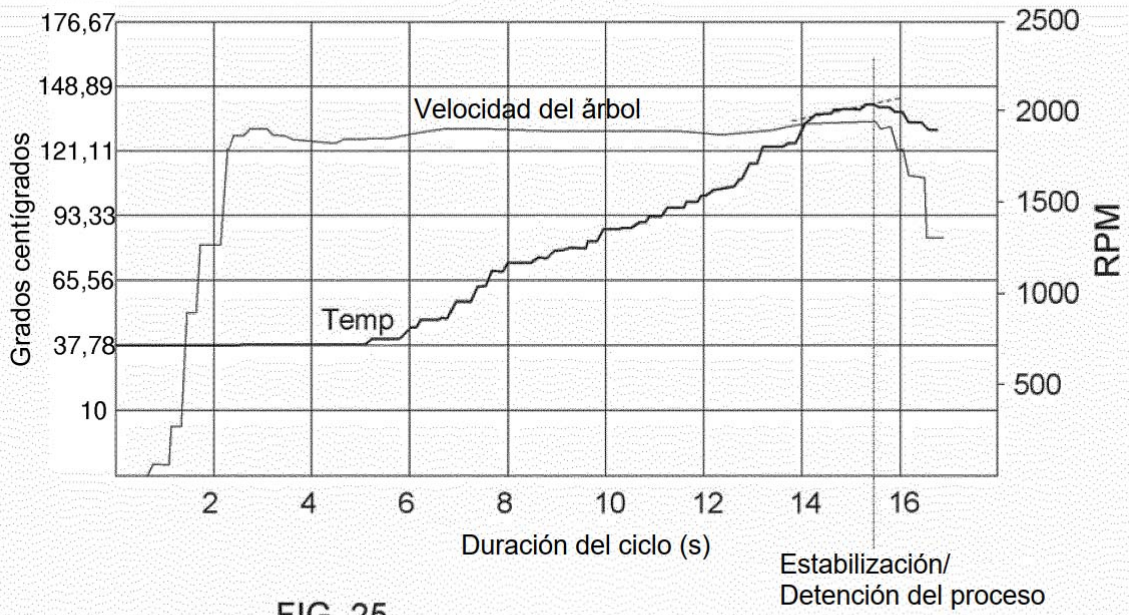


FIG. 25

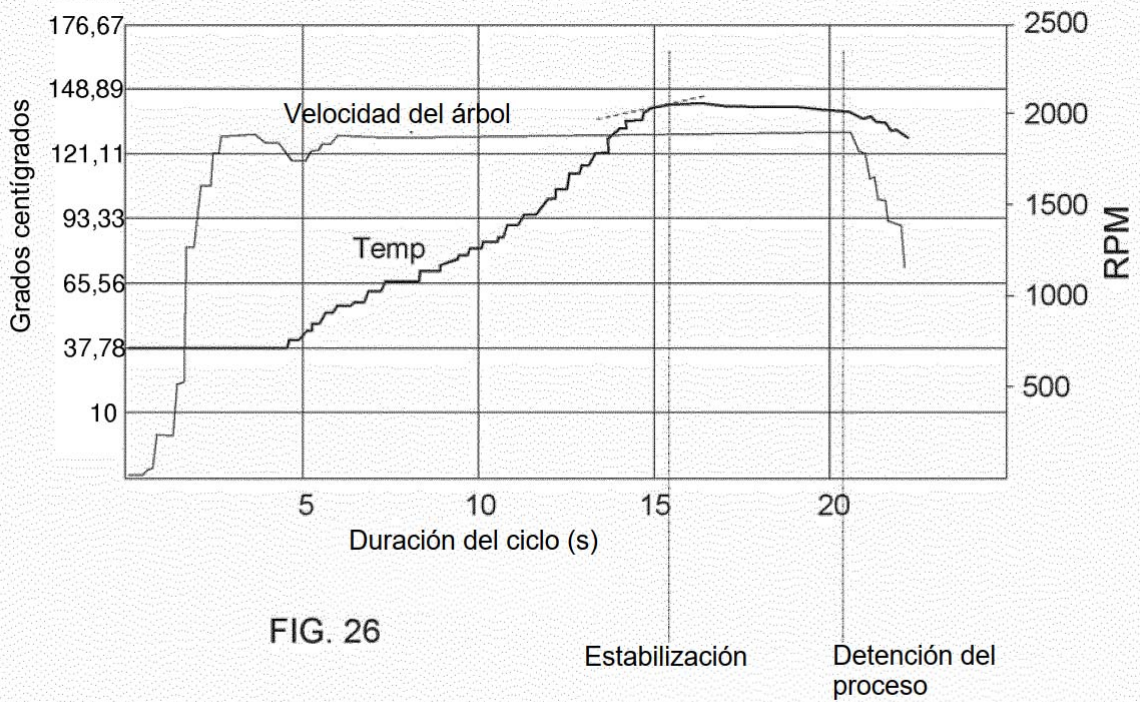


FIG. 26

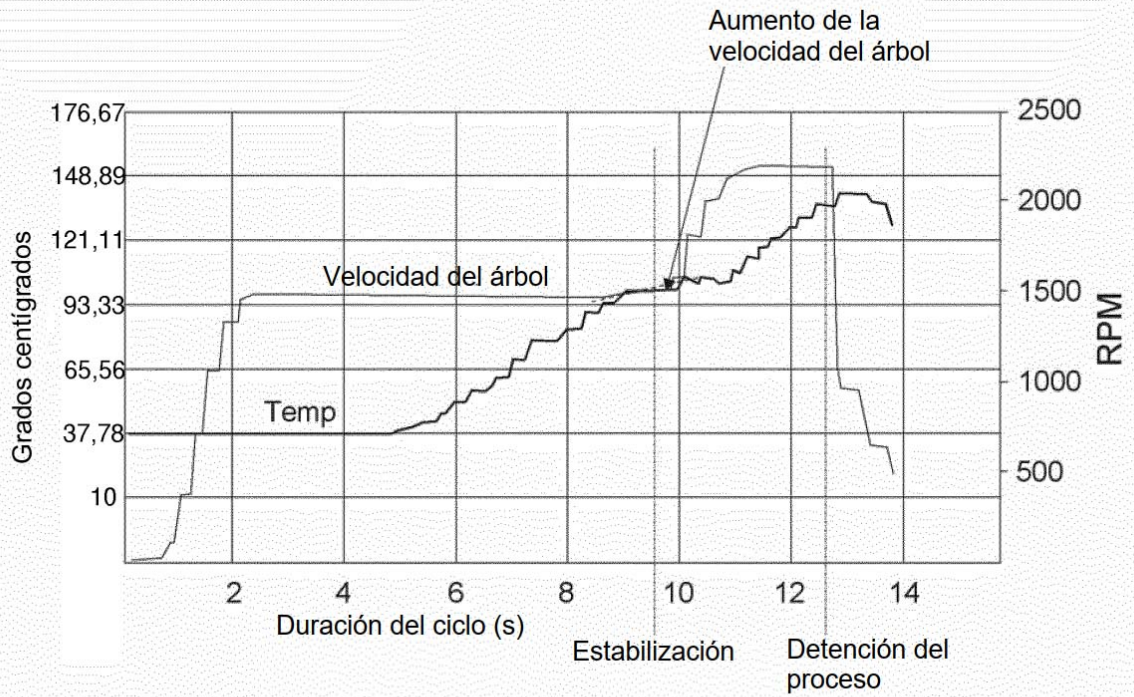


FIG. 27