



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 823**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99120464 .5**

86 Fecha de presentación : **14.10.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **0998920**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.05.2000**

54 Título: **Procedimiento para la producción de formas de dosificación sólidas.**

30 Prioridad: **15.10.1998 DE 198 47 618**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **Abbott GmbH & Co. KG.**
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es: **Kothrade, Stephan;**
Breitenbach, Jörg;
Krull, Harald;
Kessler, Thomas;
Lange, Armin;
Maier, Werner y
Reinhold, Ulrich

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 268 823 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

Procedimiento para la producción de formas de dosificación sólidas.

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de formas de dosificación sólidas, especialmente de formas de dosificación farmacéuticas sólidas.

Desde hace algún tiempo se conoce un procedimiento continuo para la producción de formas farmacéuticas sólidas, en el que se extruye una masa fundida libre de disolvente, que contiene el principio activo, de un aglutinante polimérico que contiene el principio activo y se moldea la barra extruida para dar la forma de los medicamentos deseada, por ejemplo en una calandria con rodillos de moldeo, véanse los documentos EP-A-240 904, EP-A-240 906, EP-A-337 256 y EP-A-358 105 (extrusión por fusión). Con esto puede conseguirse un moldeo controlado. Como aglutinante polimérico se utilizan especialmente polímeros de N-vinilpirrolidona o copolímeros de la misma, por ejemplo con acetato de vinilo.

El procedimiento conocido presenta la desventaja de que no pueden tratarse los aglutinantes poliméricos con un valor de K según Fikentscher superior a 75, especialmente homo o copolímeros de vinilpirrolidona, dado que muestran reticulaciones, coloraciones o descomposiciones en la prensa extrusora a temperaturas y/o tiempos de permanencia requeridos. Por tanto no han podido usarse hasta el momento excipientes corrientes en la tecnología farmacéutica, tal como por ejemplo polivinilpirrolidona con un valor de K de 90, para la producción de formas de dosificación mediante extrusión. La utilización de aglutinante polimérico con valores de K altos es interesante para la producción de las denominadas disoluciones sólidas, que permiten un retardo en la liberación del principio activo.

Por tanto la presente invención se basa en el objetivo de facilitar un procedimiento para la producción de formas de dosificación sólidas mediante el moldeo de una mezcla plástica, que permite la utilización de aglutinantes poliméricos de alto peso molecular.

Sorprendentemente se encontró que el objetivo se soluciona si se controla la temperatura y la aportación de energía de cizallamiento en el procedimiento.

Es por tanto objeto de la presente invención un procedimiento para la producción de formas de dosificación sólidas, en el que (i) se produce una mezcla plástica de al menos un aglutinante polimérico farmacológicamente aceptable con un valor de K según Fikentscher superior a 75, al menos un principio activo farmacéutico y dado el caso aditivos farmacéuticos habituales y (ii) se moldea la mezcla plástica para dar la forma de dosificación deseada, llevándose a cabo la etapa (i) en una amasadora que trabaja de manera continua y en condiciones de la temperatura y del aporte de energía de cizallamiento tales que la degradación del peso molecular del aglutinante polimérico, expresada como la diferencia del valor de K, asciende a menos de 15, preferiblemente menos de 10.

Por formas de dosificación se entienden aquí todas las formas que son adecuadas para su uso como fármaco, productos fitosanitarios, piensos y alimentos y para la emisión de sustancias olorosas y esencias de perfume. A éstas pertenece por ejemplo cualquier forma de comprimidos, grageas, productos granulados, pero también formas más grandes, tales como cubos,

bloques (macizos) o formas cilíndricas, que pueden usarse especialmente como pienso o alimento.

Las formas de dosificación que pueden obtenerse según la invención comprenden en general:

- a) del 0,1 al 90% en peso, especialmente del 0,1 al 60% en peso (con respecto al peso total de la forma de dosificación) de un principio activo,
- b) del 10 al 99,9% en peso, especialmente del 40 al 99,9% en peso de un aglutinante polimérico y
- c) dado el caso aditivos.

El aglutinante polimérico tiene un valor de K superior a 75, especialmente superior a 80, preferiblemente superior a 85 y especialmente preferible de 90-200. Los valores de K se determinan según H. Fikentscher, Cellulose-Chemie, volumen 13, (1932) 58-64 y 71-74, en disolución acuosa o en un disolvente orgánico a 25°C, en concentraciones que se encuentran según cada intervalo del valor de K entre el 0,1% y el 5%. El valor de K de polímeros solubles en agua se determina en general en disolución acuosa. En el caso de solubilidad no completa del polímero en agua se utilizan disolventes tales como THF, acetona, alcoholes, por ejemplo etanol.

La etapa (i) del procedimiento según la invención se lleva a cabo en condiciones de la temperatura y del aporte de energía de cizallamiento tales que la degradación del peso molecular del aglutinante polimérico, expresada como la diferencia del valor de K, asciende a menos de 15, preferiblemente menos de 10. El experto puede determinar fácilmente los parámetros del procedimiento adecuados mediante ensayos sencillos. Para esto se determina el valor de K del aglutinante polimérico en la forma de dosificación obtenida y se compara con el valor de K del aglutinante polimérico utilizado. Los parámetros del procedimiento pueden variarse de tal modo que en el caso de un mezclado suficiente la degradación del peso molecular del aglutinante polimérico es tan reducida como sea posible.

Como aglutinantes son adecuados polímeros, copolímeros, derivados de celulosa y derivados de almidón, por ejemplo:

polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona (NVP) y acetato de vinilo o propionato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente saponificado, poli(alcohol vinílico), poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo), poli(acrilatos) y polimetacrilatos (tipos de Eudragit), copolímeros de metacrilato de metilo y ácido acrílico, poli(acrilamidas), polietilenglicoles, polivinilformamida (dado el caso hidrolizada parcial o totalmente), ésteres de celulosa, éteres de celulosa, especialmente metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, especialmente hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, especialmente hidroxipropilcelulosa, ftalatos de celulosa, especialmente ftalato de acetato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y mananos, especialmente galactomananos. De éstos se prefieren especialmente polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y ésteres vinílicos, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilato de hidroxialquilo), poli(acrilatos), polimetacrilatos, alquilcelulosas e hidroxialquilcelulosas.

Se prefieren homo o copolímeros de vinilpirrolidona, especialmente aquellos con al menos el 1% en peso, preferiblemente al menos el 10% en peso, especialmente preferible al menos el 25% en peso y especialmente al menos el 50% en peso de unidades de

vinilpirrolidona. Comonomeros adecuados son ésteres vinílicos de ácidos carboxílicos C2-C24 alifáticos, tales como acetato de vinilo o propionato de vinilo; (met)acrilatos de alquilo C1-C24, tales como metacrilato de metilo, acrilato de etilo, (met)acrilato de estearilo; éteres vinílicos, tales como metilvinil éter. En general se prefieren comonomeros hidrófobos.

El aglutinante polimérico debe reblandecerse en la mezcla total de todos los componentes en el intervalo de desde 70 hasta 300°C, preferiblemente desde 80 hasta 250°C, formándose una mezcla plástica. La temperatura de transición vítrea de la mezcla debe encontrarse por tanto por debajo de 250°C, preferiblemente por debajo de 200°C.

En formas de realización preferidas se reduce la temperatura de transición vítrea mediante la adición de excipientes farmacológicamente aceptables de ablandamiento. En general la cantidad del agente ablandador asciende a del 0,5 al 30, preferiblemente del 0,5 al 15% en peso, con respecto al peso total de la mezcla.

Ejemplos de agentes ablandadores de este tipo son:

alcoholes de cadena larga, etilenglicol, propilenglicol, glicerina, trimetilolpropano, trietilenglicol, butanodiolos, pentanoles, tales como pentaeritrita, hexanoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilpropilenglicoles, siliconas, ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo ftalato de dialquilo, éster del ácido trimelítico, éster del ácido benzoico, éster del ácido tereftálico) o ésteres de ácidos dicarboxílicos alifáticos (por ejemplo adipatos de dialquilo, éster del ácido sebáico, éster del ácido azelaico, éster del ácido tartárico y cítrico), ésteres de ácidos grasos, tales como mono, dí o triacetato de glicerina o dietilsulfosuccinato de sodio, de los que se prefieren polietilenglicoles y polietilpropilenglicoles.

La utilización de un agente de ablandamiento conduce a que descienda la temperatura de ablandamiento del aglutinante polimérico. La formación de la mezcla plástica y el moldeado pueden tener lugar a temperaturas bajas, mediante lo cual se limita la degradación del peso molecular.

En formas de realización preferidas la mezcla plástica contiene además antioxidantes farmacéuticamente aceptables. Estos pueden usarse en una cantidad de desde el 0,001 hasta el 10% en peso, preferiblemente desde el 0,1 hasta el 5% en peso con respecto al peso total de la mezcla. Antioxidantes adecuados son por ejemplo éster del ácido gálico, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, tocoferoles, ácido nordihidroguayarático, 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol, sulfitos o bisulfitos alcalinos o alcalinotérreos y mezclas de los mismos.

Mediante la utilización conjunta de antioxidantes puede limitarse adicionalmente la degradación del peso molecular del aglutinante polimérico en el procedimiento según la invención.

Excipientes galénicos habituales, cuya cantidad total puede ascender hasta el 100% en peso con respecto al polímero, son por ejemplo adelgazadores o materiales de relleno, tales como silicatos o arcillas, óxido de magnesio, óxido de aluminio, óxido de titanio, ácido esteárico o sus sales, por ejemplo la sal de calcio o de magnesio, metilcelulosa, sodio-carboximetilcelulosa, talco, sacarosa, lactosa, almidón de trigo o de maíz, harina de patata, poli(alcohol vinílico),

especialmente en una concentración de desde el 0,02 hasta el 50, preferiblemente desde el 0,20 hasta el 20% en peso, con respecto al peso total de la mezcla;

5 agentes lubricantes, tales como estearato de aluminio, de magnesio y de calcio, talco y silicona, en una concentración de desde el 0,1 hasta el 5, preferiblemente desde el 0,1 hasta el 3% en peso, con respecto al peso total de la mezcla;

10 fluidificantes, tales como grasas animales o vegetales, especialmente en forma hidrogenada y aquellas que son sólidas a temperatura ambiente. Estas grasas tienen preferiblemente un punto de fusión de 50°C o superior. Se prefieren triglicéridos de los ácidos grasos C12, C14, C16 y C18. También son útiles ceras, tales como cera de carnauba. Estas grasas y ceras pueden añadirse de manera ventajosa solas o junto con mono y/o diglicéridos o fosfátidos, especialmente lecitina. Los mono y diglicéridos proceden preferiblemente de los tipos de ácidos grasos mencionados anteriormente. La cantidad total de grasas, ceras, monoglicéridos, diglicéridos y/o lecitinas asciende a del 0,1 al 30, preferiblemente del 0,1 al 5% en peso, con respecto al peso total de la masa de cada una de las capas;

25 colorantes, tales como colorantes azoicos, pigmentos o colorantes orgánicos o inorgánicos de origen natural, prefiriéndose pigmentos inorgánicos en una concentración de desde el 0,001 hasta el 10, preferiblemente desde el 0,5 hasta el 3% en peso, con respecto al peso total de la mezcla;

30 estabilizadores, tales como estabilizadores de la luz, aniquilador de hidroperóxidos, captador de radicales libres, estabilizadores frente al ataque microbiano.

35 Además pueden añadirse agentes humectantes, conservantes, adyuvantes de disolución, agentes de adsorción, separadores de formas y agentes expansivos (véase por ejemplo H. Sucker *et al.*, Pharmazeutische Technologie, editorial Thieme, Stuttgart 1978).

40 Por excipientes en el sentido de la invención se entienden también sustancias para la producción de una disolución sólida del principio activo. Estos excipientes son por ejemplo pentaeritrita y tetraacetato de pentaeritrita, polímeros tales como por ejemplo poli(óxido de etileno) o poli(óxido de propileno) y sus copolímeros de bloque (poloxámeros), fosfátidos tal como lecitina, homo y copolímeros de la vinilpirrolidona, tensioactivos tales como estearato de polioxietileno (40) así como ácido succínico y cítrico, ácidos gálicos, estearina y otros, tales como se indica por ejemplo por J. L. Ford, Pharm.Acta Helv. 61, 69-88 (1986).

55 Como excipientes también son válidas adiciones de bases y ácidos para el control de la solubilidad de un principio activo (véase por ejemplo K. Thoma *et al.*, Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

La única condición previa para la idoneidad de los excipientes es una estabilidad frente a la temperatura suficiente.

60 Por principios activos se entienden en el sentido de la invención todas las sustancias con una acción fisiológica, siempre y cuando no se descompongan en condiciones de tratamiento. Especialmente se trata de principios activos farmacéuticos (para seres humanos o animales), principios activos para el tratamiento de las plantas, insecticidas, principios activos de pienso y alimentos, sustancias olorosas y esencias de perfume.

La cantidad de principio activo por unidad de dosificación y la concentración pueden variar en un margen amplio según la eficacia y velocidad de liberación de cada uno. La única condición es que sea suficiente para la obtención de la acción deseada. Así puede encontrarse la concentración del principio activo en el intervalo de desde el 0,1 hasta el 95, preferiblemente desde el 20 hasta el 80, especialmente desde el 30 hasta el 70% en peso. También pueden utilizarse combinaciones de principio activo. Son también principios activos en el sentido de la invención vitaminas y sustancias minerales. A las vitaminas pertenecen las vitaminas del grupo A, del grupo B, entre las que además de B1, B2, B6 y B12 así como ácido nicotínico y nicotinamida se entienden también compuestos con propiedades de vitamina B, tales como por ejemplo adenina, colina, ácido pantoténico, biotina, ácido adenílico, ácido fólico, ácido orótico, ácido pangámico, carnitina, ácido p-aminobenzoico, mio-inositol y ácido lipoico así como vitamina C, vitaminas del grupo D, del grupo E, del grupo F, del grupo H, del grupo I y J, del grupo K y del grupo P. A los principios activos en el sentido de la invención pertenecen también agentes terapéuticos de péptidos. A los productos fitosanitarios pertenecen por ejemplo vinclozolin, epoxiconazol y quinmerac.

El procedimiento según la invención es adecuado por ejemplo para la tratamiento de los siguientes principios activos:

Acebutolol, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, aciclovir, alprazolam, alfacalcidol, alantoína, alopurinol, ambroxol, amikacina, amilorida, ácido aminoacético, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, ampicilina, ácido ascórbico, aspartamo, astemizol, atenolol, beclometasona, benserazida, clorhidrato de benzalconio, benzocaína, ácido benzoico, betametasona, bezafibrato, biotina, biperideno, bisoprolol, bromazepan, bromhexina, bromocriptina, budesonida, bufexamaco, buflomedil, buspirona, cafeína, alcanfor, captopril, carbamazepina, carbidopa, carboplatino, cefaclor, cefalexina, cefadroxilo, cefazolina, cefixima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cloramfenicol, clorhexidina, clorfeniramina, clortalidona, colina, ciclosporina, cilastatina, cimetidina, ciprofloxacino, cisaprida, cisplatino, claritromicina, ácido clavulánico, clomipramina, clonazepam, clonidina, clotrimazol, codeína, colestiramina, ácido cromoglicólico, cianocobalamina, ciproterona, desogestrel, dexametasona, dexpanterol, dextrometorfano, dextropropoxifeno, diazepam, diclofenaco, digoxina, dihidrocodeína, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, difenhidramina, dipiridamol, dipirona, disopiramida, domperidona, dopamina, doxiciclina, enalapril, efedrina, epinefrina, ergocalciferol, ergotamina, eritromicina, estradiol, etinilestradiol, etopósido, Eucaliptus globulus, famotidina, felodipina, fenofibrato, fenoterol, fentanilo, mononucleótido de flavina, fluconazol, flunarizina, fluorouracilo, fluoxetina, flurbiprofeno, ácido fólico, furosemina, galopamilo, gemfibrozilo, gentamicina, Gingko biloba, glibenclamida, glipizida, clozapina, Glycyrrhiza glabra, griseofulvina, guaifenesina, haloperidol, heparina, ácido hialurónico, hidroclorotiazida, hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxido de Ipratropium, ibuprofeno, imipenem, imipramina, indometacina, iohexol, iopamidol, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, isotretinoína, itraconazol, ketotifeno, ketoconazol, ketoprofeno, ketoro-

lac, labetalol, lactulosa, lecitina, levocarnitina, levodopa, levoglutamida, levonorgestrel, levotiroxina, lidocaína, lipasa, lisinopril, loperamida, lorazepam, lovastatina, medroxiprogesterona, mentol, metotrexato, metildopa, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, miconazol, midazolam, minociclina, minoxidilo, misoprostol, morfina, mezclas o combinaciones de multivitaminas y sales minerales, N-metilefedrina, naftidrofurilo, naproxeno, neomicina, nicardipino, nicergolina, nicotinamida, nicotina, ácido nicotínico, nifedipino, nimodipino, nitrazepam, nitrendipina, nizatidina, noretisterona, norfloxacino, norgestrel, nortriptilina, nistatina, ofloxacino, omeprazol, ondansetrón, pancreatina, pantenol, ácido pantoténico, paracetamol, penicilina G, penicilina V, pentoxifilina, fenobarbital, fenoximetilpenicilina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína, piroxicam, polimixina B, yodo-povidona, pravastatina, prazepam, prazosina, prednisolona, prednisona, propafenona, propranolol, proxifilina, pseudoefedrina, piridoxina, quinidina, ramipril, ranitidina, reserpina, retinol, riboflavina, rifampicina, rutósido, sacarina, salbutamol, sacatonina, ácido salicílico, selegilina, simvastatina, somatropina, sotalol, espirolactona, sucralfato, sulbactam, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpirida, tamoxifeno, tegafur, teprenona, terazosina, terbutalina, terfenadina, tetraciclina, teofilina, tiamina, ticlopidina, timolol, ácido tranexámico, tretionina, acetónido de triamcinolona, triamtereno, trimetoprima, troxerutina, uracilo, ácido valproico, vancomicina, verapamilo, vitamina E, zidovudina.

Principios activos preferidos son ibuprofeno (como racemato, enantiómero o enantiómero enriquecido), ketoprofeno, flurbiprofeno, ácido acetilsalicílico, verapamilo, paracetamol, nifedipino o captopril.

Para la producción de las formas de dosificación sólidas se proporciona una mezcla plástica de los componentes, que posteriormente se somete a un corte de moldeado. El mezclado de los componentes y la formación de la mezcla plástica pueden tener lugar de maneras diferentes. El mezclado puede tener lugar antes, durante y/o después de la formación del estado plástico. Por ejemplo pueden mezclarse en primer lugar los componentes y entonces reblandecerse o mezclarse y reblandecerse simultáneamente. Si tiene lugar una homogeneización de la mezcla plástica, para obtener una distribución altamente dispersa del principio activo, entonces debe realizarse ésta en condiciones de cizallamiento reducidas.

Pero ha demostrado ser preferido, especialmente en la utilización de principios activos sensibles, en primer lugar reblandecer y mezclar previamente el aglutinante polimérico, dado el caso junto con aditivos farmacéuticamente habituales, y después mezclar el(los) principio(s) activo(s) sensible(s) en la "mezcladora intensiva" en la fase plástica en tiempos de permanencia muy pequeños (homogeneizar). A este respecto el(los) principio(s) activo(s) puede(n) utilizarse en forma sólida o como disolución o dispersión.

En general se utilizan los componentes como tales en el procedimiento de producción. Sin embargo también pueden aplicarse en forma líquida, es decir como disolución, suspensión o dispersión.

Como disolvente de la forma líquida de los componentes se tiene en cuenta en primer lugar agua o un disolvente orgánico miscible en agua o una mezcla del mismo con agua. Pero también son disolventes que pueden utilizarse los disolventes orgánicos no

miscibles en agua. Disolventes miscibles en agua adecuados son especialmente alcanos C1-C4, tales como etanol, isopropanol o n-propanol, polioles, tales como etilenglicol, glicerina y polietilenglicoles. Disolventes no miscibles en agua adecuados son alcanos, tales como pentano o hexano, ésteres, tales como acetato de etilo o acetato de butilo, hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno e hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno. Un disolvente adicional que puede utilizarse es CO₂ líquido.

Qué disolvente se use en caso particular, depende del componente absorbido y de sus propiedades. Por ejemplo se aplican principios activos farmacéuticos a menudo en forma de una sal, que en general es soluble en agua. Por tanto los principios activos solubles en agua pueden utilizarse como disolución acuosa o preferiblemente absorberse en la disolución acuosa o dispersión del aglutinante. Correspondientemente es válido para los principios activos, que son solubles en uno de los disolventes mencionados, si la forma líquida de los componentes que se aplican se basa en un disolvente orgánico.

Dado el caso puede aparecer en lugar del ablandamiento una disolución, suspensión o dispersión en los disolventes anteriormente mencionados si se desea y/o es necesario con la adición de excipientes adecuados, tales como por ejemplo emulgentes. Entonces en general el disolvente se separa con la formación de la mezcla plástica en un aparato adecuado, por ejemplo un dispositivo de plastificación o de amasado. En lo sucesivo éste debe comprenderse en el concepto del mezclado.

El ablandamiento y el mezclado tienen lugar en condiciones de la temperatura y del aporte de energía de cizallamiento tales que la degradación del peso molecular del aglutinante polimérico, expresada como la diferencia del valor de K, asciende a menos de 15. El dispositivo usado para este fin debe seleccionarse con este punto de vista. Habitualmente por regla general para la extrusión por fusión no son adecuadas las prensas extrusoras de hélice de doble árbol consultadas. El acoplamiento del proceso de mezclado y el proceso de fundido en la prensa extrusora requiere, para causar un mezclado suficiente, un tiempo de permanencia relativamente largo en una zona con cizalladura alta. Según esto puede producirse un calentamiento excesivo local y una degradación del peso molecular en exceso del aglutinante. Además se cree que para el impedimento de una acción perjudicial del aglutinante polimérico no puede elevarse a voluntad la temperatura. Sin embargo a temperaturas reducidas a modo comparativo, los aglutinantes poliméricos utilizados según la invención muestran una viscosidad muy alta con un valor de K superior a 80. Las prensas extrusoras de doble árbol pueden tender al bloqueo en estas condiciones.

El procedimiento según la invención debe realizarse en una amasadora que trabaja de manera continua. Las amasadoras preferidas presentan un árbol dotado con una hélice helicoidal en una carcasa cilíndrica, ejecutando el árbol además del movimiento de rotación alrededor de su propio eje un movimiento axial de vaivén. Preferiblemente la hélice helicoidal se interrumpe múltiples veces y la carcasa presenta dientes de modelar fijos, pasando los dientes de modelar en el movimiento de vaivén del árbol a través de las interrupciones. Las amasadoras que trabajan de manera continua de este tipo se ofertan bajo la deno-

minación Ko-Kneter de la empresa Buss.

La alimentación del dispositivo de plastificación y de mezclado tiene lugar según su concepción continua o discontinuamente de manera habitual. Los componentes en forma de polvo pueden introducirse con 5
afluencia libre, por ejemplo a través de una balanza de dosificación diferencial. Las masas plásticas pueden alimentarse directamente o a través de una bomba de engranajes, que es especialmente ventajosa con viscosidades altas y presiones altas. Los medios líquidos pueden dosificarse a través de una unidad de bombeo adecuada.

La mezcla obtenida mediante el mezclado y/o el ablandamiento del aglutinante, del principio activo y dado el caso del aditivo o de los aditivos, es a menudo de pastosa a viscosa (termoplástica). La temperatura de transición vítrea de la mezcla se encuentra por debajo de la temperatura de descomposición de todos los componentes contenidos en la mezcla. Preferiblemente el aglutinante debe ser soluble o poder hincharse en ambiente fisiológico.

Las etapas del procedimiento de mezclado y ablandamiento pueden llevarse a cabo en el mismo aparato o en dos o más dispositivos que trabajan por separado. La preparación de una premezcla puede realizarse en uno de los dispositivos de mezclado habituales anteriormente descritos. Entonces una premezcla de este tipo puede alimentarse de manera directa, por ejemplo en una amasadora continua, y posteriormente dado el caso extruirse con la adición de componentes adicionales.

Según la invención también pueden producirse mediante extrusión conjunta formas farmacéuticas de multicapas, reuniéndose varias mezclas de los componentes anteriormente descritos en la extrusión en un instrumento de tal modo que se produce la estructura en capas de la forma farmacéutica de multicapa. Preferiblemente se usan distintos aglutinantes para distintas capas, utilizándose en una capa un aglutinante con un valor de K superior a 75.

Las formas de los medicamentos de multicapas comprenden preferiblemente dos o tres capas. Pueden presentarse en forma abierta o cerrada, especialmente como comprimidos de multicapas cerrados o abiertos.

Al menos una de las capas contiene al menos un principio activo farmacéutico. También es posible absorber un principio activo adicional en otra capa. Esto tiene la ventaja de que pueden prepararse dos principios activos incompatibles el uno con el otro o que puede controlarse la característica de liberación del principio activo.

El moldeo tiene lugar mediante la extrusión conjunta, conduciéndose y descargándose las mezclas de la prensa extrusora particular o de otras unidades en una herramienta de extrusión conjunta común. La forma de la herramienta de extrusión conjunta depende de la forma farmacéutica deseada. Por ejemplo son adecuadas herramientas con ranuras de salida, las denominadas herramientas de ranuras anchas, y herramientas con sección de salida en forma de ranura circular. A este respecto el diseño de la tobera tiene lugar en dependencia del aglutinante polimérico que se aplica y de la forma farmacéutica deseada.

La mezcla obtenida está preferiblemente libre de disolvente, es decir no contiene ni agua ni disolvente orgánico.

La mezcla plástica por regla general se somete finalmente a un moldeo. A este respecto puede pro-

ducirse un gran número de formas, cada una según la herramienta y la técnica del modelado. Por ejemplo puede moldearse la barra extruida utilizando una prensa extrusora entre una banda y un rodillo, entre dos bandas o entre dos rodillos, tal como se describe en el documento EP-A-358 105, o mediante el calandrado en una calandria con dos rodillos de moldeado, véase por ejemplo el documento EP-A-240 904. Pueden obtenerse varias formas de la barra mediante la extrusión y la reducción de calor o frío, por ejemplo productos granulados formados uniformemente y finamente divididos. Por regla general la granulación en caliente se realiza para dar las formas de dosificación en forma de lentes (comprimidos) con un diámetro de desde 1 hasta 10 mm, mientras que normalmente la granulación en frío se realiza para dar productos de forma cilíndrica con una razón de longitud con respecto al diámetro de desde 1 hasta 10 y en un diámetro de desde 0,5 hasta 10 mm. Así pueden producirse formas de dosificación de una capa, pero también con la aplicación de la extrusión conjunta formas de dosificación de multicapas abiertas o cerradas, por ejemplo comprimidos oblongos, grageas, pastillas y gránulos. Los productos granulados obtenidos pueden molerse también posteriormente para dar polvos y prensarse de manera habitual para dar los comprimidos. Las micropastillas pueden producirse mediante el procedimiento de Rotoform-Sandvik. Estas formas de dosificación pueden redondearse según métodos habituales en una etapa del procedimiento posterior y/o dotarse con un recubrimiento. Materiales adecuados para el recubrimiento de películas son por ejemplo poliacrilatos, tales como del tipo Eudragit, ésteres de celulosa, tales como el ftalato de hidroxipropilcelulosa, así como éteres de celulosa, tales como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

En casos particulares puede producirse la formación de disoluciones sólidas. El término "disoluciones sólidas" es familiar para el experto, por ejemplo

a partir de la bibliografía citada al principio. En disoluciones sólidas de principios activos en polímeros se encuentra el principio activo disperso molecularmente en el polímero.

5 Los ejemplos siguientes deben ilustrar el procedimiento según la invención, sin embargo sin limitarlo.

Ejemplos

Ejemplo 1

10 Se extruyó polivinilpirrolidona (polvo) con un valor de K de 90, al que se le añadió el 20% en peso de ibuprofeno, en una amasadora conjunta BussMDK 46 de la empresa Buss AG, Suiza. El árbol usado presentó secciones de alimentación con hélice helicoidal generales y secciones de amasado con hélice helicoidal interrumpida y dientes de modelar fijos de manera alternante. La alimentación de la polivinilpirrolidona tuvo lugar en el último tercio del árbol. Se controló la temperatura de tal modo que aumentó desde 80°C en el punto de entrada hasta 195°C en el punto de salida. Se llevó la barra de la prensa extrusora rápidamente hasta temperatura ambiente con ayuda de rodillos de enfriamiento y una banda de enfriamiento. El extruido no mostró ninguna coloración y presentó un valor de K de 84,5.

Ejemplo 2

25 Se extruyó tal como se describe en el ejemplo 1 una mezcla de polivinilpirrolidona con un valor de K de 90, un % en peso de estabilizador (butilhidroxitolueno) y el 20% en peso de ibuprofeno. El extruido no mostró ninguna coloración y presentó un valor de K de 85,5.

Ejemplo comparativo

35 Se extruyó una mezcla del 85% en peso de polivinilpirrolidona con un valor de K de 90 y el 15% en peso de Lutrol 1500 (polietilenglicol), en una prensa extrusora de doble hélice ZSK 30 de la empresa Werner y Pfleiderer. La temperatura ascendió a de 80 hasta 205°C. El extruido mostró una coloración marrón y presentó un valor de K de 60.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de formas de dosificación sólidas, en el que

(i) se produce una mezcla plástica de al menos un aglutinante polimérico farmacológicamente aceptable con un valor de K según Fikentscher superior a 75, al menos un principio activo farmacéutico y dado el caso aditivos farmacéuticamente habituales y

(ii) se moldea la mezcla plástica para dar la forma de dosificación deseada,

llevándose a cabo la etapa (i) en una amasadora que trabaja de manera continua y en condiciones de la temperatura y del aporte de energía de cizallamiento tales que la degradación del peso molecular del aglutinante polimérico, expresada como la diferencia del valor de K, asciende a menos de 15.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el aglutinante polimérico es un homo o copolímero de vinilpirrolidona.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **ca-**

racterizado porque la temperatura en la etapa (i) no asciende a más de 250°C.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la amasadora presenta un árbol dotado con una hélice helicoidal en una carcasa cilíndrica, ejecutando el árbol además del movimiento de rotación alrededor de su propio eje un movimiento axial de vaivén.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la hélice helicoidal se interrumpe múltiples veces y la carcasa presenta dientes de modelar fijos, pasando los dientes de modelar en el movimiento de vaivén del árbol a través de las interrupciones.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la mezcla plástica comprende al menos un agente de ablandamiento.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la mezcla plástica comprende al menos un antioxidante.

25

30

35

40

45

50

55

60

65